Machine Translated by Google

CEPI

Levering Pandemi Vacciner på 100 dage

hvad skal der til?

2022

Machine Translated by Google

Direktør Oversigt

Machine Translated by Google

Udviklingen og godkendelsen af nye vacciner mod SARS-CoV-2 på mindre end et år er en triumf for videnskabelig og teknologisk innovation. Trods disse accelererede udviklingstidslinjer blev der dog registreret mere end 70 millioner COVID-19-tilfælde og 1,6 millioner deraf følgende dødsfald på verdensplan før den første vaccine. BNT162b2 fra Pfizer-BioNTech, modtaget godkendelse til brug i nødsituationer, hvor pandemien var blevet ustoppelig. En hurtigere reaktion, der inddæmmede spredningen af virussen, kunne have begrænset de menneskelige og socioøkonomiske omkostninger ved pandemien betydeligt.

I erkendelse af den potentielle indvirkning, som tidligere, udbredt tilgængelighed af vacciner kan have, har CEPI formuleret et ambitiøst mål: ***Vacciner skal være klar til første godkendelse og fremstilling i stor skala inden for 100 dage efter genkendelse af et pandemisk patogen, når det er relevant.*** Kombineret med forbedret overvågning, der giver tidligere detektion og advarsel, og med hurtig og effektiv brug af ikke-farmaceutiske interventioner såsom testning, kontaktopsporing og social distancering for at undertrykke sygdomsoverførsel, vil levering af en vaccine inden for 100 dage give verden en bedre chance for at inddæmme og kontrollere fremtidige patogene trusler og afværge den type katastrofale globale folkesundhedsmæssige og socioøkonomiske konsekvenser forårsaget af COVID-19. Disse bestræbelser bør have et stærkt fokus på at øge kapaciteten i lav- og lavindkomstlande og muliggøre lige adgang til produkter, når de er udviklet – ingen er sikre, før alle er i sikkerhed.
er sikkert.

CEPI har gennemført en dybdegående undersøgelse for at identificere innovationer, der kan fremskynde udviklingsprocessen, og udfordringer, der skal overvindes for at nå 100-dages-målet. Denne undersøgelse trækker på fælles forskning udført mellem CEPI og McKinsey & Company, som omfattede interviews med 46 repræsentanter fra vaccineudviklingsfirmaer, internationale organisationer, regulerende myndigheder, den akademiske verden og medierne, sammen med en omfattende gennemgang og analyse af offentligt tilgængelige oplysninger.

Denne artikel beskriver resultaterne af denne undersøgelse med fokus på de faktorer, der muliggjorde en så hurtig udvikling af COVID-19-vacciner, at der blev skabt enighed om den mest kondenserede tidslinje.

under hvilke vacciner kunne udvikles, hvis disse erfaringer blev anvendt. Derefter beskriver den et væsentligt skift fra det nuværende vaccineudviklingsparadigme, der er nødvendigt for at levere en vaccine til første brug inden for 100 dage, og fremhæver områder med videnskabelig og teknologisk fremskridt, der kan understøtte dette skift. I anerkendelse af, at innovationer inden for forskning og udvikling kun kan have en global, reel effekt, hvis de gøres retfærdigt tilgængelige og implementeres i et understøttende finansierings- og forvaltningsøkosystem, diskuterer artiklen derefter kravene til et effektivt, gunstigt system til beredskab og respons på pandemier. Endelig beskriver artiklen de investeringer og aktiviteter, som CEPI og andre foretager for at nå 100-dages-målet.

Denne artikel fokuserer meget bevidst på de tekniske og videnskabelige innovationer inden for vaccineudvikling, der er nødvendige for at opnå en hurtig reaktion på et udbrud. Dette fokus på hastighed bør ikke aflede opmærksomheden fra vigtigheden af at opnå skalerbar produktion og sikre lige adgang for alle, der har brug for beskyttelse under et udbrud, uanset geografisk placering eller betalingsevne.
Endelig anerkender vi, at det at muliggøre 100-dages-aspirationen ville indebære en række risici, som skulle evalueres grundigt forud for en pandemi, og målet bør kun forfølges, hvis de rette sikkerhedsforanstaltninger, især med hensyn til sikkerhedsrisici, er på plads.

Machine Translated by Google

Accelereret vaccineudvikling under COVID-19-pandemien

Udviklingstidslinjerne fra den dag, hvor den blev gjort tilgængelig af en streng regulerende myndighed eller udstedt en COVID-19-sekvens, indtil en EUL (Emergency Use License - EUL) blev offentliggjort. Undersøgelsen identificerede godkendelse til nødbrug fra et strengt katalog over 37 innovationer, der bidrog til accelereret udvikling, tidlig liste over fremstillingsmæssige anvendelser (EUL) fra Verdenssundhedsorganisationen og godkendelse af COVID-19-vacciner.

(WHO) varierede fra 326 til 706 dage for Disse innovationer kan kategoriseres i fem brede vacciner, der blev evalueret1 . For at forstå faktorerne er områderne understøttet af tre kerneprincipper: forudgående viden tilgængelig til implementering; flere processer, der kører helt eller delvist parallelt; og betydeligt der muliggjorde accelereret vaccineudvikling under COVID-19- samarbejde mellem interessenter globalt. pandemien, evaluerede denne undersøgelse udviklings- og godkendelsestidslinjerne for COVID-19-vaccinekandidater, der pr. oktober 2021 enten var godkendt

Nøgleområder for innovation, der bidrager til fremskyndet udvikling og godkendelse af COVID-19-vacciner

1. Udnyttelse af eksisterende indsigt om patogener og platforme

- Bygger på erfaringer fra tidligere udbrud af patogener inden for samme virusfamilie, inklusive SARS-CoV-1 og MERS
- Drage fordel af betydelige tidligere investeringer i nye platforme til hurtig reaktion, såsom mRNA og virale vektorer

2. Støtte til innovation i vaccineudviklingsmodellen

- Implementering af nye kliniske studiedesigns, der kombinerede forskellige forsøgsfaser i ét forsøg for at fremskynde tilmelding og dataindsamling og reducere opsætningstider
- Udførelse af parallel procesudvikling, opskalering og teknologioverførselsaktiviteter og igangsættelse af produktionsaktiviteter i kommerciel skala under risiko.

3. Brug af operationel ekspertise til at accelerere udvikling og produktion • Brug af avancerede data og analyser til at muliggøre hurtig opsætning af studier, overvågning i realtid og datadeling

- Optimering af operationelle aktiviteter og beslutningsprocesser for at reducere 'white space' mellem kritiske aktiviteter og muliggøre hurtigere beslutningstagning i risikozonen

4. Fremme af samarbejde mellem interessenter

- Fremme samarbejde mellem en række interessenter på tværs af regeringer, den akademiske verden, industrien, filantropiske og civilsamfundsorganisationer for at levere en komplet tilgang fra vaccineopdagelse til udrulning
- Implementering af platformforsøg, såsom WHO Solidarity, for at muliggøre samtidig og sammenlignende vurdering af fordele og risici ved flere forskellige vaccinekandidater

5. Muliggørelse af kontinuerlig generering og gennemgang af evidens for at understøtte hurtig godkendelse • Fremme af innovative regulatoriske tilgange, herunder nye studiedesigns, udnyttelse af platformdata og digitalisering af gennemgangs- og indsendelsesprocesser • Bygge på samarbejde mellem regulatoriske myndigheder for at tilpasse prækliniske og kliniske standarder, tilgange, protokoltempler og datastrukturer for at fremme godkendelser i flere lande

1 Det er anerkendt, at andre vacciner mod COVID-19, der ligger uden for denne forsknings rammer, siden har eller vil opnå WHO EUL.

Machine Translated by Google

Optimering af implementering af eksisterende innovationer – hvad der allerede er opnåeligt

Analyse af resultaterne fra denne øvelse viser, at en kombination af de nuværende tilgængelige innovationer og bedste praksis på tværs af vaccineudviklere kan reducere udviklingstidslinjerne til cirka 250-300 dage, hvilket er en forbedring på cirka 15-25 % i forhold til de hurtigste COVID-19-vacciner. Det er vigtigt at bemærke, at dette forudsætter en pandemi, hvor der var erfaring udvikling af vacciner mod et beslægtet patogen på en hurtigresponsplatform, der allerede er i brug eller under udvikling, og et løbende krav om færdiggørelse af fase III-kliniske forsøg før godkendelse til nødbrug (dvs. i en lignende kontekst som COVID-19).

Yderligere acceleration af vaccineudvikling – et paradigmeskift

At kombinere de nuværende innovationer og bedste praksisser på tværs af vaccineudvikling til en fuldt optimeret, integreret tidslinje for at opnå vaccinegodkendelse af en streng regulerende myndighed på cirka 250 dage ville være en betydelig præstation. Denne forskning og analyse identificerede dog også muligheder for at accelerere ud over denne tidslinje, herunder potentielt at opnå 100-dages-ambitionen, hvor fremtidige pandemiske omstændigheder nødvendiggør det. Dette ville dog kræve et skift ud over det nuværende vaccineudviklingsparadigme.

Kernen i det nye paradigme er et fundamentalt skift i retning af beredskab. Dette vil give kapacitet til hurtig reaktion på et identificeret udbrud og give mekanismer til udrulning af vaccine til målrettede grupper med stor effekt, hvor der er en tidlig positiv fordel-risikoprofil, samtidig med at der parallelt med at indsamle klinisk evidens og større mængder vaccinedoser til bredere udrulning til større befolkningsgrupper fortsættes. Dette skift i retning af beredskab vil skulle være en global indsats med passende opmærksomhed i både højere og lavindkomstgrupper.

Et sådant paradigme ville medføre eksisterende og nye operationelle og kliniske risici, som skulle evalueres grundigt forud for en pandemi og bør kun forfølges, hvis de rette sikkerhedsforanstaltninger, især vedrørende sikkerhedsrisici, er på plads.
Derfor kan paradigmeskiftet kun anvendes i en fremtidig pandemisituation, hvis de videnskabelige fremskridt mellem nu og da har gjort tilstrækkelige fremskridt til at eliminere de mest væsentlige af disse risici, og

Reguleringspraksis og -metoder er blevet ændret i overensstemmelse hermed.

Denne forskningsøvelse identificerede en række centrale videnskabelige og teknologiske forudsætninger, der kunne understøtte dette paradigmeskift: den første forudsætning er evnen til at udvikle en patogenspecifik vaccine under et udbrud ved at tilpasse **tidligere udviklede og velkarakteriserede prototypevacciner** mod nært beslægtede vira; den anden forudsætning er tilgængeligheden og beredskabet af **global klinisk forsøgsinfrastruktur, standarder og værktøjer;** den tredje forudsætning er evnen til at udvikle og anvende **hurtigere målinger af vaccineinduceret immunrespons og beskyttelse** og derved forkorte tiden til at bestemme forsøgsresultater; den fjerde forudsætning er evnen til **hurtigt at fremstille og validere den første batch af eksperimentelle vacciner ,** der er egnede til human brug; den femte forudsætning er evnen til **tidlig karakterisering af udbruddet og patogenet.**

Machine Translated by Google

Vigtige videnskabelige og teknologiske forudsætninger, der understøtter et fundamentalt skift mod beredskab

1. Præeksisterende prototypevacciner til repræsentative patogener på tværs af flere virusfamilier

- Opret biblioteker af vaccinekonstruktioner mod repræsentative patogener fra virusfamilier med størst pandemisk potentiale
- Opbyg betydelig platformerfaring, der kunne udnyttes til hurtig tilpasning i et udbrud

2. Global infrastruktur og parathed for kliniske forsøg

- Etablere globale netværk af kliniske forsøg med forudbestemte processer og protokoller for at muliggøre hurtig generering af klinisk evidens for effekt og sikkerhed
- Understøttet af et globalt klinisk laboratorienetværk for at muliggøre hurtigere dataaflæsninger

3. Tidligere biomarkører for robust immunrespons og beskyttelse

- Identificer immunmarkører, der giver en indikation af vaccinens effektivitet, før den traditionelle tidslinje på 14-21 dage, der er taget for at observere et fuldt immunrespons
- Anvende *in silico*- modellering til at identificere beskyttelseskorrelationer og vurdere potentiel toksicitet

4. Global kapacitet til hurtig fremstilling og validering af eksperimentelle vacciner

- Optimer fremstillingsprocesser for hurtig indledende produktion og efterfølgende skalering
- Oprethold et netværk af 'varme' produktionsfaciliteter og reserveret kapacitet til flere forskellige platforme, der kan aktiveres inden for få dage

5. Global evner til tidlig karakterisering af patogener og udbrud

- Styrk aktive, kontinuerlige globale overvågningskapaciteter for at muliggøre hurtigere alarmudløsninger, især i lavindkomstregioner
- Harmoniser globale tilgange til sekvensdeling og kriterier for udløsning af en global alarm

Investering i initiativer til at opnå disse

Forudsætninger før udbruddet kan give et beredskabsniveau, der åbner op for evnen til at reagere inden for 100 dage. Under nødsituationer vil vaccineudvikling som reaktion på et nyt udbrud bestå af tilpasning af velkendte prototypevaccinekandidater til en ny patogenspecifik vaccine (ca. *5 uger),* øjeblikkelig testning i en hurtigt voksende forsøgspopulation (ca. *8 uger)* og nødgodkendelse til brug i de populationer med den højeste risikoprofil, når den er godkendt.

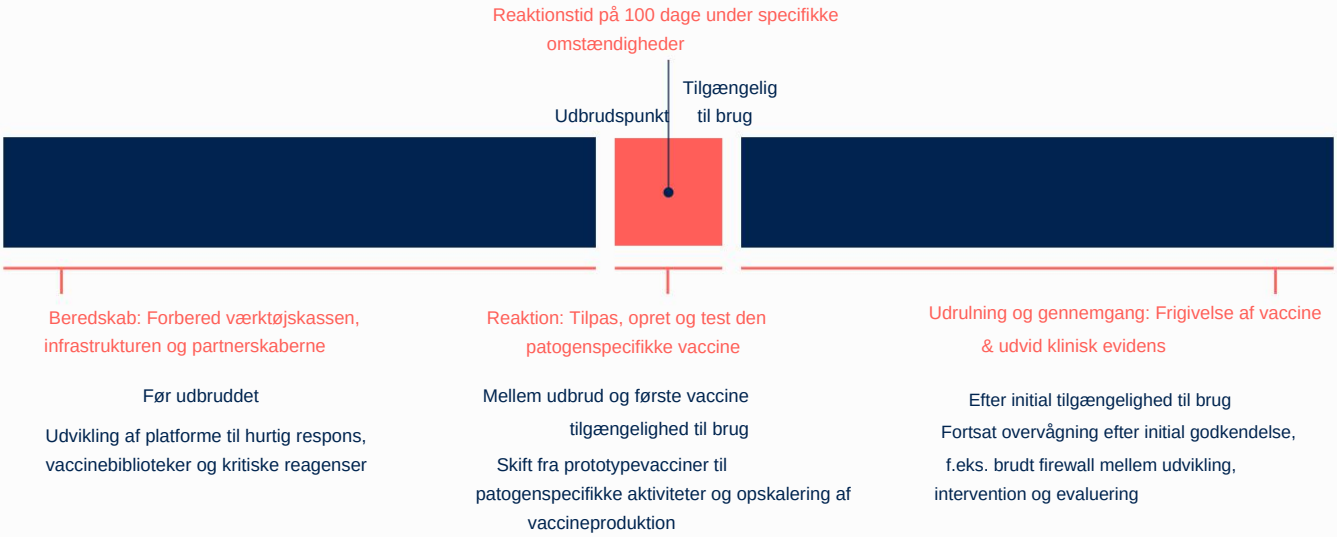
Immunogeniciteten af den patogenspecifikke vaccine er blevet dokumenteret, men før hændelsen-

afledt effekt er tilgængelig (ca. *1 uge).* Evidensgenerering, herunder indsamling af effektdata baseret på akkumulering af hændelser eller

Indsamling af effektivitetsdata fra den virkelige verden baseret på en tidlig implementering ville fortsætte efter den første godkendelse til brug i nødsituationer som en del af en løbende udrulning og gennemgang og støtte trinvis godkendelse til brug i bredere befolkningsgrupper og grupper med lavere risiko.

Machine Translated by Google

Et nyt paradigme for vaccineudvikling til respons på udbrud



En gunstig politik og finansieringskontekst

Mange af udfordringerne ved implementeringen af de videnskabelige og teknologiske innovationer, der er identificeret i denne forskning, vedrører den politiske og finansieringsmæssige arkitektur for beredskab og indsats mod epidemier og pandemier. Indsatsen mod COVID-19-pandemien nød godt af regulatorisk samarbejde og pragmatisme, som muliggjorde samtidig gennemførelse af prækliniske og menneskelige forsøg baseret på tidligere data genereret fra den samme teknologiplatform, klar formulering af kriterier for sikkerhed og effekt, anvendelse af ikke-traditionelle forsøgsdesigns og løbende gennemgang af regulatoriske dossierer. Som forberedelse til den næste pandemi kan yderligere innovationer omfatte relativt enkle ændringer såsom en detaljeret globalt harmoniseret skabelon til regulatoriske dossierer, potentielt baseret på forbedringer af det eksisterende fælles tekniske dokument, og avancerede metoder til vurdering af fordele og risici for at give yderligere vejledning vedrørende de data, der er nødvendige for at understøtte nødgodkendelse eller -godkendelse.

Andre innovationer, der ville hjælpe – såsom vurderingen af den rolle, *silico* -modellering kan spille i analysen af fordele og risici, oprettelsen af robuste kriterier og tilgange til godkendelse af vaccineanvendelse på grundlag af immunogenicitetsdata og aftalen om de omstændigheder, hvorunder dette er berettiget – præsenterer sværere udfordringer.

Mere generelt afslørede den globale reaktion på COVID-19 den fragmenterede og ukoordinerede karakter af den nuværende globale beredskabs- og indsatsarkitektur for nye infektionssygdomme med potentiale for udbrud, epidemier og pandemier. Manglende koordinering og klarhed over roller, fraværet af etablerede mekanismer til overspændingsfinansiering af forskning og udvikling samt produktion og indkøb i risikozonen, samt mangel på mekanismer til at muliggøre global adgang til vacciner, diagnostik, terapi og kritisk udstyr, har resulteret i betydelige forsinkelser i vaccineproduktionen og meget ulige adgang til vacciner. En accelereret udviklingstidslinje risikerer at gøre disse udfordringer endnu mere betydningsfulde, derfor vil adressering af kritiske politiske og finansieringsmæssige spørgsmål være afgørende for at muliggøre et fungerende, agilt og netværksbaseret globalt økosystem, der er i stand til at opfylde 100-dages-målet.

Machine Translated by Google

Opfordring til handling

At stoppe eller forhindre den næste pandemi, endsige på 100 dage, er ikke noget, et enkelt land eller en enkelt organisation kan gøre alene. Det vil sandsynligvis heller ikke blive opnået ved blot at finansiere vaccineudviklere og biotekvirksomheder til at fremme innovativt arbejde. Succes vil kræve fremskridt inden for organisering, styring og finansiering af globale beredskabssystemer samt flere sammenkoblede, videnskabeligt styrede samarbejdsindsatser. Det "moonshot"-mål om at lave en vaccine mod en ny pandemisk patogen på 100 dage er ambitiøst, men denne forskningsøvelse viser, at det ikke er umuligt.

Flere organisationer, herunder CEPI, har udarbejdet ambitiøse programmer, der udnytter mange af de tilgange, der er beskrevet i dette dokument. Andre lande og regioner har påbegyndt yderligere aktiviteter, såsom udvidelse af vaccineproduktionen, så en færdigudviklet produktionskapacitet er mindre tilbøjelig til at være et begrænsende skridt i reaktionen på den næste pandemi.

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

Indhold

Resumé 2

Indledning 11

Accelereret vaccineudvikling under COVID-19-pandemien 13

1. Udnyttelse af eksisterende indsigt om patogener og platforme 16

2. Støtte til innovation i vaccineudviklingsmodellen 17

3. Brug af operationel ekspertise til at accelerere udviklings- og produktionsprocesser 18

4. Fremme af samarbejde mellem interessenter 19

5. Løbende generering og gennemgang af evidens til støtte for hurtig godkendelse 20

Optimering af implementering af eksisterende innovationer – hvad der allerede er opnåeligt 22

Yderligere acceleration af vaccineudvikling – et paradigmeskift 24

Fase I: Beredskab 26

Forudsætning #1: Præeksisterende velkarakteriserede prototypevacciner til repræsentative patogener på tværs af flere virusfamilier 26

Forudsætning #2: Global infrastruktur og parathed til kliniske forsøg 29

Forudsætning #3: Tidligere biomarkører for robust immunrespons og beskyttelse 30

Forudsætning #4: Global kapacitet til hurtig fremstilling og validering af eksperimentelle vacciner 32

Forudsætning #5: Globale kapaciteter til tidlig karakterisering af patogener og udbrud 33

Fase II: Reaktion 35

Reaktion på et udbrud om 100 dage 36

I) Øjeblikkelig reaktion (ca. 30 dage) 36

II) Evidensgenerering (ca. 60 dage) 38

III) Indlevering (ca. 10 dage) 40

Fase III: Udrulning og gennemgang 42

Ud over de første 100 dage 44

En gunstig politik og finansieringskontekst 45

Samarbejde på tværs af økosystemer, lovgivning og finansiering 45

Lige adgang 46

Opfordring til handling 47

CEPIs tilgang 47

Bilag 49

Bilag I metode 50

Forkortelser i bilag II 51

Bilag III innovationskatalog 52

Bilag IV casestudie 56

Referencer 59

Machine Translated by Google

Indledning

Vacciner er kernen i, hvordan moderne samfund
modvirke trusler fra infektionssygdomme. De er blandt verdens
mest effektive værktøjer mod pandemirisici og er afgørende for
fremtidige folkesundhedsindsatser
til udbrud. Jo hurtigere en effektiv vaccine er
Jo hurtigere en potentiel pandemisk trussel udvikles og
implementeres, hvis den anvendes. Evnen til at inddæmme
pandemiske trusler skal have et globalt fokus med
passende opmærksomhed i både højere og lavere indkomstgrupper,
især da sidstnævnte er der, hvor nye infektioner,
herunder den næste sygdom X, er mest sandsynlige at opstå2 .

Udviklingen og godkendelsen af nye vacciner mod SARS-CoV-2 på mindre end et år er en triumf for videnskabelig og teknologisk innovation. Tre forskellige vacciner modtog nødgodkendelse fra en streng regulerende myndighed3 inden for et år efter, at den virale sekvens blev tilgængelig den 11. januar 2020, hvor den første vaccine, BNT162b2 fra Pfizer-BioNTech, kun tog 326 dage. Dette repræsenterer et skridt i forhold til traditionelle tidslinjer for vaccineudvikling, drevet af omfanget af de menneskelige og økonomiske skader forårsaget af pandemiens ødelæggende natur, og udnytter adskillige innovationer, der stammer fra årtiers tidligere forskning og udvikling af coronavirusser og innovative vaccineplatforme.

Trods disse accelererede udviklingstidslinjer blev der dog registreret mere end 65 millioner COVID-19-tilfælde og 1,6 millioner deraf følgende dødsfald.
på verdensplan før BNT162b2 fik godkendelse
til nødsituationer4, hvor pandemien slutter
var blevet ustoppelig. En hurtigere reaktion, der inddæmmede spredningen af virussen, kunne have begrænset de menneskelige og socioøkonomiske omkostninger ved pandemien betydeligt: et anslået tab på 28 billioner amerikanske dollars i perioden 2020-2025 – det dybeste chok for den globale økonomi siden den store depression i 1929-395; 90 % af skolebørn var ude af stand til at gå i skole på det højeste punkt i 20206; en stigning i kønsbaseret vold7; og så mange som 150 millioner mennesker presset ud i ekstrem fattigdom inden 2021 – med en uforholdsmæssig stor indvirkning på lav- og lavere mellemindkomstlande (LIC'er og LMIC'er)8. Det er derfor afgørende at identificere muligheder for yderligere at fremskynde vaccineudviklingen og reaktionerne på fremtidige pandemitrusler.

I anerkendelse af den potentielle indvirkning, som tidligere, udbredt tilgængelighed af vacciner kan have, har CEPI formuleret et ambitiøst mål: ***Vacciner skal være klar til første godkendelse og fremstilling i stor skala inden for 100 dage efter genkendelse af et pandemisk patogen, når det er relevant.*** Kombineret med forbedret overvågning, der giver tidligere detektion og advarsel, og med hurtig og effektiv brug af ikke-farmaceutiske interventioner såsom testning, kontaktopsporing og social distancering for at undertrykke sygdomsoverførsel, vil levering af en vaccine inden for 100 dage give verden en bedre chance for at inddæmme og kontrollere fremtidige patogene trusler og afværge den type katastrofale globale folkesundhedsmæssige og socioøkonomiske konsekvenser forårsaget af COVID-19. Disse bestræbelser bør have et stærkt fokus på at øge kapaciteten i lav- og lavindkomstlande og muliggøre lige adgang til produkter, når de er udviklet – ingen er sikre, før alle er sikre.

2 Allen, T. et al., 2017. Globale hotspots og korrelater af nye zoonotiske sygdomme. Nature Communications, s. 8:1124.

3 Konceptet med en streng regulerende myndighed eller SRA blev udviklet af WHO-sekretariatet og Den Globale Fond til Bekæmpelse af AIDS, Tuberkulose og Malaria for at vejlede beslutninger om indkøb af lægemidler og er nu bredt anerkendt af det internationale regulerings- og indkøbssamfund. En liste over strenge reguleringsmyndigheder kan konsulteres på: https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs

4 WHO, 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.

5 Gopinath, G., 2020. En lang, ujævn og usikker opstigning.

6 UNESCO, 2021. UNESCO-tal viser, at to tredjedele af et akademisk år i gennemsnit går tabt på verdensplan på grund af skolelukninger som følge af Covid-19.

7 UNWOMEN, 2022. Fakta og tal: Stop vold mod kvinder.

8 Verdensbanken, 2020. COVID-19 vil tilføje så mange som 150 millioner ekstremt fattige inden 2021.

Machine Translated by Google

Dette 'moonshot'-mål er blevet bredt vedtaget af regeringer verden over, med specifik støtte i Carbis Bay G7-topmødekommunikéet (Storbritannien 2021)9, i G20-ledernes erklæring i Rom (Italien 2021)10 og af den amerikanske regering11.

Flere vaccineudviklere er også begyndt at udforske strategier til at nå dette mål12. At forstå og udnytte de muligheder, som en bred vifte af innovationer præsenterer – på tværs af forskning, fremstilling, regulering og distribution, og understøttet af forbedret koordinering og finansieringsmuligheder – er en afgørende del af denne indsats.

Dette skyldes, at planlægning af, hvad der er muligt i fremtiden, er baseret på, hvad der allerede har vist sig at være muligt lige nu.

CEPI har foretaget en dybdegående undersøgelse for at identificere innovationer, der kan fremskynde udviklingsprocessen, og udfordringer, der skal overvindes for at nå 100-dages-målet. Denne analyse trækker på fælles forskning udført mellem CEPI og McKinsey & Company, som omfattede interviews med 46 repræsentanter fra vaccineudviklingsfirmaer, internationale organisationer, regulerende myndigheder, den akademiske verden og medierne, sammen med en omfattende gennemgang og analyse af offentligt tilgængelige oplysninger (herunder videnskabelige publikationer, erfaringsbaserede øvelser, formelle rapporter og virksomhedsmeddelelser)13.

Denne artikel beskriver resultaterne af denne undersøgelse med fokus på de faktorer, der muliggjorde en så hurtig udvikling af COVID-19-vaccine, så der blev opnået enighed om den mest kondenserede tidslinje under hvilke vaccine der kunne udvikles, hvis disse erfaringer blev anvendt. Derefter beskrives et væsentligt skift fra det nuværende vaccineudviklingsparadigme, der er nødvendigt for at levere en vaccine til første brug inden for 100 dage, og fremhæver områder med videnskabelig og teknologisk fremgang, der kan understøtte dette skift. I erkendelse af, at innovationer inden for forskning og udvikling kun kan have en global, reel effekt, hvis de gøres retfærdigt tilgængelige og implementeres på en støttende finansierings- og

I rapporten diskuteres kravene til et effektivt, støttende økosystem for pandemiberedskab og -respons. Endelig beskriver rapporten de investeringer og aktiviteter, som CEPI og andre foretager for at nå 100-dages-målet.

Denne artikel fokuserer meget bevidst på de tekniske og videnskabelige innovationer inden for vaccineudvikling, der er nødvendige for at opnå en hurtig reaktion på et udbrud. Dette fokus på hastighed bør ikke aflede opmærksomheden fra vigtigheden af at opnå skalerbar produktion og sikre lige adgang for alle, der har brug for beskyttelse under et udbrud, uanset geografisk placering eller betalingsevne.

Ligesom det er tilfældet med 100-dages-aspirationen, kræver evnen til at implementere vacciner i stor skala og sikre lige adgang et skift i det nuværende paradigme, hvor man forudsætter investeringer, processer og partnerskaber og er forberedt på at reagere på den første dag af et potentielt pandemiudbrud. Flere organisationer har fremsat anbefalinger til at nå de komplementære og vitale mål om skala og adgang, herunder Center for Global Development i deres opfordring til den 'anden 100-dages-mission' (dvs. inden for 100-200 dage fra identifikation af en pandemisk trussel). Den 'anden 100-dages-mission' bygger videre på 100-dages-ambitionen om en koordineret strategi for at sikre hurtig, retfærdig og storstilet fremstilling, indkøb og implementering af medicinske modforanstaltninger i kølvandet på pandemirisikoen14.

Endelig bør fokus på hastighed, skala og adgang i udviklingen af vacciner ikke aflede opmærksomheden fra behovet for at forbedre globale tilgange til epidemi- og pandemirespons gennem implementering af passende modforanstaltninger, herunder ikke-farmaceutiske interventioner. Vigtigst af alt er nationale investeringer i beredskab og styrkelse af sundhedssystemer vigtige byggesten mod en verden, der er bedre beskyttet mod de menneskelige, sociale og økonomiske konsekvenser af udbrud af infektionssygdomme.

9 Gruppen af Syv, 2021. Kommuniké fra G7-topmødet i Carbis Bay.

10 G20-ledere, 2021. G20-ledernes erklæring i Rom.

11 Det Hvide Hus, 2021. Amerikansk pandemiberedskab: Transformation af vores kapaciteter.

12 Kimball, S., 2021. Modernas administrerende direktør siger, at det vil tage måneder at godkende en ny Covid-vaccine, der er målrettet mod omikron.

13 Se bilag I for en fuldstændig oversigt over metoden

14 Glassman, A., Guzman, J., Kaufman, J. & Yadav, P., 2022. Hurtig og retfærdig adgang til medicinske modforanstaltninger: Lektioner, landskab og anbefalinger på kort sigt, Washington, DC: Center for Global Development.

Machine Translated by Google

Accelereret vaccineudvikling under COVID-19-pandemien

At forstå de faktorer, der muliggjorde en accelereret

I forbindelse med vaccineudvikling under COVID-19-pandemien evaluerede denne øvelse udviklings- og godkendelsestidslinjerne for COVID-19-vaccinekandidater, der pr. oktober 2021 enten var godkendt af en streng regulerende myndighed eller havde fået udstedt en EUL (EUL) af WHO (AstraZeneca/Serum Institute of India, Bharat Biotech, CanSino Biologics, Gamaleya Research Institute, Johnson & Johnson, Moderna, Novavax/Serum Institute of India, Pfizer-BioNTech, Sinopharm, Sinovac).

Som vist i tabel 1 varierede udviklingstidslinjerne fra den dag, COVID-19-sekvensen blev gjort tilgængelig, indtil nødgodkendelse fra en streng regulerende myndighed eller WHO EUL, fra 326 til 706 dage for de vacciner, der blev evalueret i denne undersøgelse15. Inaktiverede og mRNA-vacciner

begyndte at nå frem til sene kliniske forsøg i juli 2020, efterfulgt to måneder senere af adskillige virale vektorer og én subunitvaccine. De første vacciner, der modtog

mRNA-vaccinerne udviklet af Pfizer-BioNTech og Moderna samt den virale vektoriserede vaccine blev godkendt af en streng regulerende myndighed.

udviklet af AstraZeneca. Udviklingen af den virale vektorvaccine fra Gamaleya og de inaktiverede vacciner fra Sinopharm og Sinovac forløb parallelt og opnåede hurtigere godkendelser til brug i nødsituationer, men kun i det land, hvor de blev udviklet, og udelukkende baseret på sikkerheds- og immunogenicitetsdata (dvs. uden en midlertidig fase III-hændelsesbaseret effektmåling). Sinopharm

og Sinovac opnåede EUL 10 måneder efter national

Godkendelse16 EUL var stadig afventet for Gamaleya-vaccinen pr. oktober 2022.

Figur 1 illustrerer, hvordan de første godkendte COVID-19-vacciner blev udviklet fem til ti gange hurtigere sammenlignet med udviklingstidslinjerne.
af et referencesæt af historiske vacciner17.

Dette skyldtes hovedsageligt, at fase III-kliniske forsøg blev udført hurtigt (ca. fire måneder for de første strenge COVID-19-vacciner, der var godkendt af tilsynsmyndighederne, versus 26-48 måneder for typiske fase III-studier), og tiden for indgivelse, gennemgang og godkendelse af tilsynsmyndighederne var meget kort (mindre end en måned for COVID-19-vacciner versus 12 måneder for andre vacciner).

15 Det er anerkendt, at andre vacciner mod COVID-19, der ligger uden for denne forsknings rammer, siden har eller vil opnå WHO EUL.

16 WHO, 2022. COVID-19-vacciner med WHO's liste over nødvacciner.

17 Rekombinant zostervaccine mod herpes zoster (Shingrix); 9-valent HPV-vaccine mod human papillomavirus (Gardasil 9); 7-valent pneumokokkonjugatvaccine (Prevnar septavalent) mod pneumokokinfektioner; og Ebola Zaire-vaccine (Ervebo) mod ebolavirussygdom

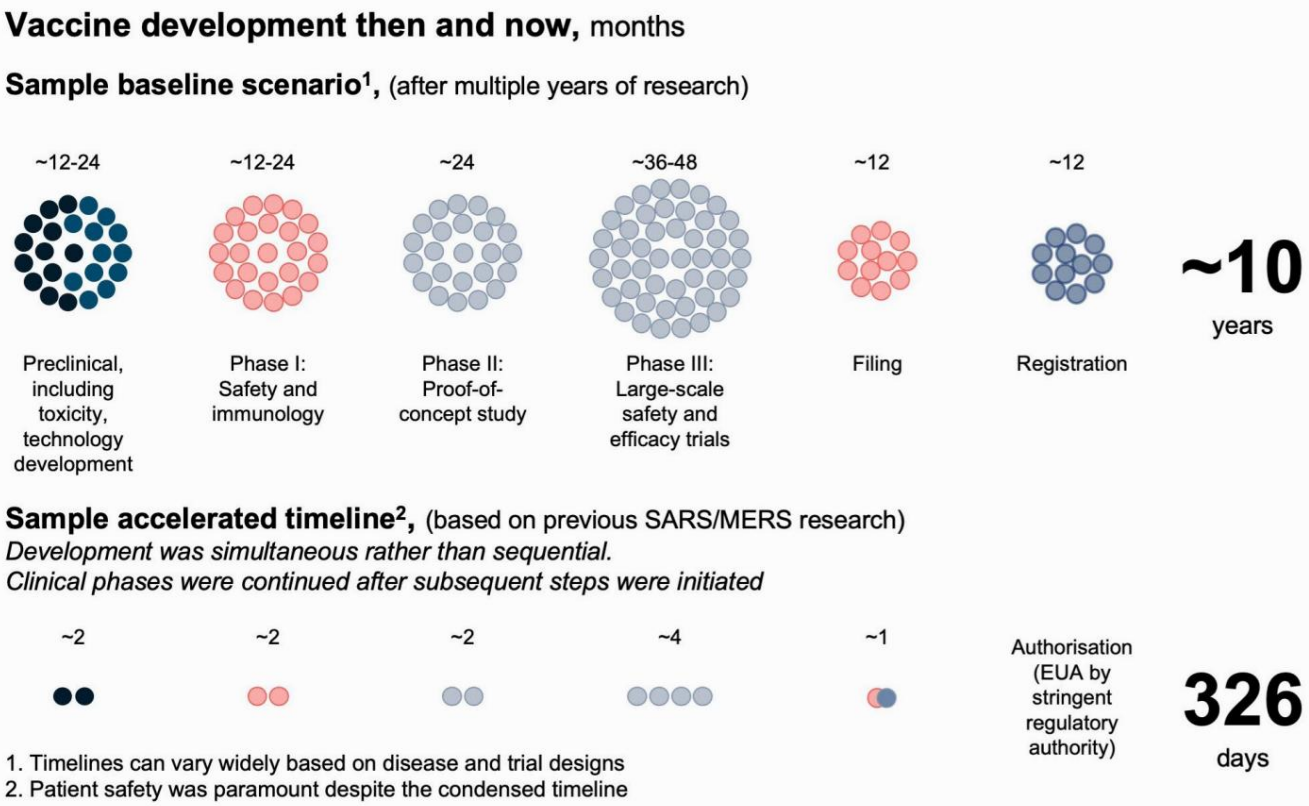
Machine Translated by Google

Tabel 1: Udviklingstidslinjer for COVID-19-vacciner godkendt af strenge regulerende myndigheder eller med EUL (data nøjagtige pr. 16. januar 2022)

Udvikler	Vaccine	Platform	Førstegangsstart i mennesket	Fase III-start	Første (betingede) godkendelse eller nødanvendelse (land)	Tidligste SRA-godkendelse eller EUL (af WHO)	Dage fra sekvensens tilgængelighed til tidligst mulig SRA-godkendelse / nødbrug eller EUL
AstraZeneca/ Seruminstituttet i Indien	Vaxzevria®/ Covishield® (AZD1222)	Viral vektor	23/04/2020	28/05/2020 (Fase II/III)	30/12/2020 (Storbritannien)	30/12/2020 (Storbritannien) / 15-02-2021 (WHO)	354
Bharat Biotech	Covaxin® (BBV152)	Inaktiveret	15/07/2020	11/11/2020	01/02/2021 (Indien)	11/03/2021 (WHO)	662
CanSino Biologiske lægemidler	Convidecia™ (Ad5-nCoV)	Viral vektor	16/03/2020	15/09/2020	25/02/2021 (Kina)	22/03/2021 (Ungarn)	436
Gamaleya Forskning Institut	Sputnik V (Gam-COVID-) Støvsuger)	Viral vektor	17/06/2020	07/09/2020	08/11/2020 (Rusland)	21/01/2021 (Ungarn)	376
Johnson & Johnson	COVID-19-vaccine Janssen (Ad26. COV2.S)	Viral vektor	22/07/2020	07/09/2020	27/02/2021 (OS)	27/02/2021 (OS)	413
Moderne	Spikevax® (mRNA-1273)	mRNA	16/03/2020	27/07/2020	18/12/2020 (OS)	18/12/2020 (OS)	342
Novavax/ Seruminstituttet i Indien	Nuvaxovid®/ Covovax® (NVX-CoV2373)	Underenhed	25/05/2020	24/09/2020	11/01/2021 (Indonesien)	17/12/2021 / 20/12/2021 (WHO)	706
Pfizer-BioNTech	Comirnaty® (BNT162b2)	mRNA	23/04/2020	27/07/2020	12/02/2020 (Storbritannien)	12/02/2020 (Storbritannien)	326
Sinopharm	Covilo® (BBIBP-CorV)	Inaktiveret	12-04-2020	15-07-2020	22/07/2020 (Kina)	05/07/2021 (WHO)	482
Sinovac	CoronaVac®	Inaktiveret	16/04/2020	21/07/2020	29/08/2020 (Kina)	06/01/2021 (WHO)	507

Machine Translated by Google

Figur 1: Udviklingsstadier og tidslinjer for vaccineudvikling og -godkendelse



En rapport fra Wellcome Trust fra 202218 identificerede fire hovedfaktorer, der var ansvarlige for den accelererede udvikling og godkendelse af COVID-19-vacciner: **pandemiens kontekst ,** som inspirerede til stærk politisk vilje og et pres for at handle, der øgede risikoappetitten for centrale interessenter; **den hidtil usete finansielle investering** i indsatsen, som muliggjorde risikobetonede investeringer og forudgående købsaftaler, der understøtter alle faser af vaccineudviklingsprocessen, forsknings- og udviklingsprocessen; **en proaktiv og pragmatisk reguleringstilgang ,** der prioriterede menneskelige ressourcer, hvilket resulterede i øget samarbejde med udviklere og gav mere fleksibilitet i timingen af datakrav og gennemgangsprocesser; og **hurtigere klinisk udvikling.**

understøttet af årtiers tidligere forskning og udvikling inden for innovative vaccineplatforme, coronavirusser og strukturel biologi af proteinantigener; som kombineret med de førnævnte

Tre faktorer muliggjorde hurtig beslutningstagning og muligheden for at gennemføre kliniske forsøgsfaser parallelt i stedet for sekventielt.

Resultaterne af den nuværende forskningsøvelse stemmer overens med resultaterne i Wellcome Trust-rapporten, der identificerer et katalog over 37 innovationer19 , der har bidraget til accelereret udvikling, tidlig fremstilling og godkendelse af COVID-19-vacciner. Disse innovationer kan kategoriseres i fem brede områder og er understøttet af tre kerneprincipper: forudgående viden tilgængelig til implementering; flere processer, der kører helt eller delvist parallelt; og betydeligt samarbejde mellem interessenter globalt. Figur 2 illustrerer, i hvilket omfang hvert af de fem innovationsområder bidrog.

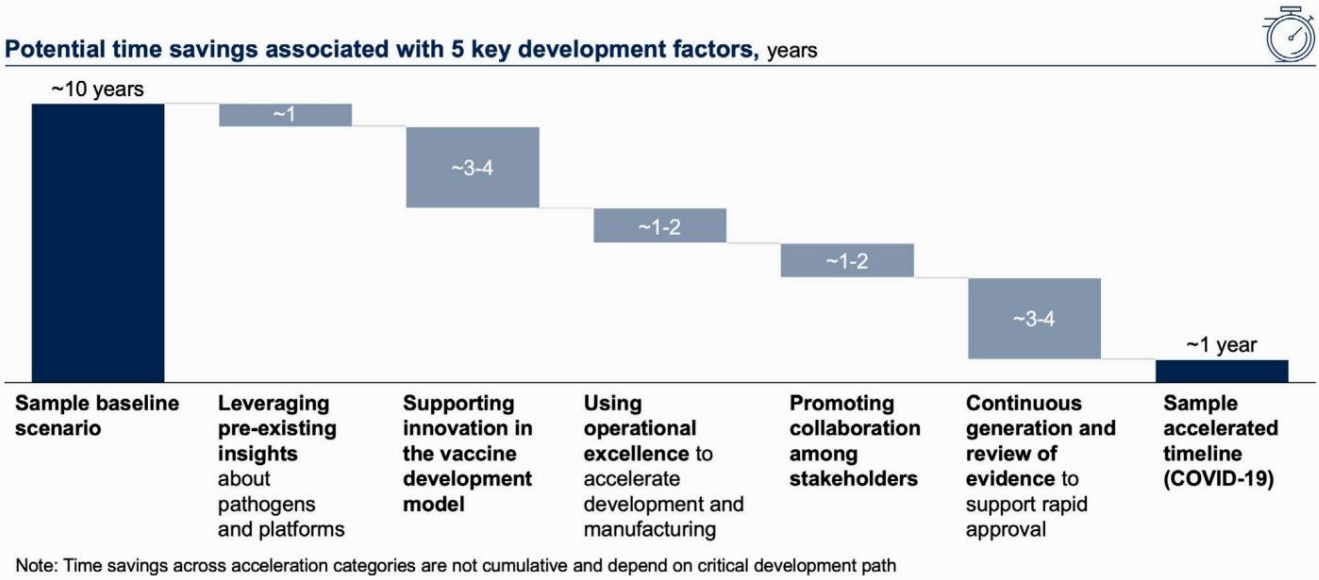
til acceleration af vaccineudvikling under COVID-19-pandemien, hvor hvert område diskuteres mere detaljeret nedenfor.

18 Wellcome Trust, 2022. COVID-19-vacciner: Faktorerne, der muliggjorde hidtil usete tidsfrister for klinisk udvikling og lovgivningsmæssig godkendelse, London: Velkommen Tillid.

19 Se bilag III for en oversigt over innovationer, der kan fremskynde tidsfristerne for vaccineudvikling, herunder 37 innovationer, der direkte bidrog til en fremskyndet udvikling af COVID-19-vacciner.

Machine Translated by Google

Figur 2: Oversigt over virkningen af hvert af de fem innovationsområder på tidslinjerne for udvikling af COVID-19-vacciner



1. Udnyttelse af eksisterende indsigt om patogener og platforme

Selvom SARS-CoV-2 var et nyt patogen, var de indledende vaccineudviklingsindsatser i høj grad præget af erfaringer fra tidligere udbrud af patogener inden for samme virusfamilie, herunder SARS-CoV-1 og Middle East Respiratory Syndrome-relateret coronavirus (MERS-CoV)20. Disse tidligere erfaringer gav information, der muliggjorde hurtigt design af vacciner, der fremkalder stærke immunresponser mod spikeproteinet i SARS-CoV-2, for eksempel ved at muliggøre stabilisering af spikeproteinet i præfusionsformen.

Udviklingen af COVID-19-vacciner har også nydt godt af betydelige tidligere investeringer i nye platforme til hurtig responsvacciner, såsom mRNA og virale vektorer, med en høj grad af modifikation til nye antigener. For eksempel havde CEPI før pandemien allerede forpligtet sig til at investere op til 19 USD. millioner i ikke-klinisk og tidlig klinisk udvikling af University of Oxfords ChAdOx1-platform til Nipah-virus, Lassa Fever-virus og MERS-CoV, mens den amerikanske regerings Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) i 2016 tildelte Moderna op til 125 millioner amerikanske dollars til udvikling af mRNA-vaccine mod Zika-virus21. Moderna var i stand til at udnytte deres viden og tidligere genererede ikke-kliniske toksikologiske og ikke-menneskelige primatdata fra forskning i MERS, Zika og andre vira22 til at producere de første batcher af mRNA-1273 blot 42 dage efter, at SARS-CoV-2-sekvensen blev frigivet, og påbegynde first-in-human-studier tre uger senere, 63 dage efter sekvensidentifikation23.

20 Corbett, KS et al., 2020. SARS-CoV-2 mRNA-vaccinedesign muliggjort af prototypepatogenberedskab. Nature 586, 567–571.

21 Moderna, 2022. Strategiske partnerskaber.

22 American Chemical Society, 2020. Den lille justering bag COVID-19-vacciner.

23 Hodgson, J., 2020. Pandemiens pipeline.

Machine Translated by Google

2. Støtte til innovation i vaccineudviklingsmodellen

Hurtig vaccineudvikling kræver risici.
Den nuværende vaccineudviklingsmodel (figur 1) omfatter sekventielle stadier af præklinisk udvikling, fase I (grundlæggende sikkerhed og immunologi), fase II (proof-of-concept-studier), fase III (storstilede sikkerheds- og effektforsøg), efterfulgt af indlevering og registrering. Parallelt skal fremstillingsprocesser udvikles, opskaleres og forberedes til indlevering.

Traditionelt set tager ingen af disse faser meget mindre end et år, og denne forskning viser, at forsøg i sene stadier typisk tager mellem tre og fire år. Desuden resulterer den traditionelle udviklingsmodels sekventielle karakter, der er designet til at afbøde den betydelige økonomiske risiko forbundet med vaccineudvikling, ofte i flaskehalse, der forværrer den samlede udviklingstidslinje. I betragtning af pandemiens karakter blev der stillet et hidtil uset niveau af finansielle investeringer til rådighed for udvikling af COVID-19-vaccineri, hvilket gjorde det muligt at gennemføre hvert af disse stadier i et højt tempo og, afgørende, parallelt.

Mange udviklere anvendte kliniske studiedesigns, der kombinerede forskellige forsøgsfaser i ét forsøg for at fremskynde rekruttering og dataindsamling.

reducere opsætningstiderne. For eksempel testede Pfizer-BioNTech flere kandidater parallelt ved forskellige dosisområder for at bestemme den førende kandidat til at gå videre til fase II/III inden for 13 uger24, hvorimod Moderna testede sin vaccine i separate fase I- og II-forsøg, og det tog i alt 19 uger indtil starten. af fase III25,26. Pfizer-BioNTech opnåede også en hurtig patientrekruttering ved at implementere et fusioneret fase II/III-design og udnytte sit globale netværk af klinikker, herunder et langvarigt strategisk partnerskab med den kliniske forskningsorganisation ICON, hvilket resulterede i 30.000 patienter, der var blevet rekrutteret på studiets dag 5427.

På produktionssiden muliggjorde præoptimering af fremstillingsprocesser en hurtigere tilgængelighed af kliniske forsyninger. For eksempel var BioNTech i stand til hurtigt at tilpasse sine interne kliniske produktionskapaciteter (oprindeligt etableret for at producere kandidater til onkologiske indikationer)28 at generere de første eksperimentelle batcher af vaccinekandidater til klinisk brug inden for en uge, sammenlignet med flere måneder under mere typiske omstændigheder29. I mellemtiden påbegyndte mange udviklere parallelle procesudviklings-, opskalerings- og teknologioverførselsaktiviteter og påbegyndte produktionsaktiviteter i kommerciel skala i fare. For eksempel underskrev AstraZeneca indledende produktions- og teknologioverførselsaftaler allerede i april 2020, da AZD1222 stadig var i den tidlige kliniske udvikling30, parallelt med at tilpasse assays og processer og opskalere produktionskapaciteten i sine egne faciliteter. Produktion i kommerciel skala begyndte i forsommeren 2020 i fare, mens fase II-studier var i gang, og godkendelsen af vaccinen stadig var meget usikker31. AstraZeneca rekrutterede også flere produktionspartnere og underskrev adskillige leveringskontrakter med regeringer og organisationer i denne periode.

24 Anderson, A. 2022. En lynhurtig tilgang til udvikling af lægemidler mod pandemier.

25 ClinicalTrials.gov, 2020. Sikkerheds- og immunogenicitetsstudie af 2019-nCoV-vaccinen (mRNA-1273) til profylakse af SARS-CoV-2-infektion (COVID-19).

26 ClinicalTrials.gov, 2020. En undersøgelse til evaluering af mRNA-1273-vaccinens effekt, sikkerhed og immunogenicitet hos voksne i alderen 18 år og ældre for at forebygge COVID-19.

27 Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech foreslår udvidelse af det afgørende COVID-19-vaccineforsøg.

28 National Cancer Institute, 2020. Kan mRNA-vacciner hjælpe med at behandle kræft?

29 BioNTech og mRNA-vacciner.

30 AstraZeneca, 2020. AstraZeneca og Oxford University annoncerer skelsættende aftale om COVID-19-vaccine.

31. Catalent, 2020. Catalent underskriver aftale med AstraZeneca om fremstilling af kandidatvaccine mod COVID-19.

Machine Translated by Google

3. Brug af operationel ekspertise til at accelerere udviklings- og produktionsprocesser

Udover at gennemføre definerede faser af vaccineudvikling parallelt, var vaccineudviklerne også i stand til at opnå betydelige tidsmæssige gevinster ved at optimere operationelle aktiviteter og beslutningsprocesser inden for og mellem faser.

En række tilgange til at accelerere operationelle processer involverede brugen af avancerede data og analyser. Disse omfattede prædiktive epidemiologiske metoder, der hjalp teams til udvælgelse af kliniske undersøgelsessteder og kliniske netværk med hurtigt at mobilisere sig på primære geografiske steder med spidsbelastningstilfælde for at forberede sig på evidensgenerering. For eksempel inkluderede AstraZeneca lande i sit fase III-forsøg baseret på aktuelle og forudsagte epidemiologiske data for COVID-19-tilfælde, der udfører forsøg i sene stadier i Syd Afrika og Brasilien på grund af lave sagsmængder i det nordlige halvkugle på det tidspunkt og forudsagde øget udvikling af tilfælde i de udvalgte geografiske områder. De udnyttede også eksisterende kliniske forsøgsnetværk til hurtig aktivering af forsøgssteder for at fremskynde patientrekrutteringen i det første fase III-forsøg for COVID-19 i Latinamerika32.

Andre analysebaserede tilgange, der gav betydelige tidsbesparelser, omfattede realtidsovervågning og transmission af operationelle parametre, der påvirker forsøgstidslinjer (f.eks. rekruttering, besøg og frafaldsrater) og/eller kliniske målinger og resultater, der påvirker slutpunktsbeslutninger (f.eks. angrebsrater, vaccineeffektivitet og sikkerhedshændelser). Pfizer anvendte realtidsovervågning til at muliggøre løbende indsendelse og løbende gennemgang af nye data fra det britiske lægemiddelagentur (MHRA), hvilket gjorde det muligt at udarbejde det regulatoriske dossier parallelt med forsøgsudførelsen33. Pfizer implementerede også AI-aktiverede automatiserede datarensningsprocesser i realtid for at opnå databaselåsning inden for 22 timer efter sidste sagsregistrering (sammenlignet med en typisk tidsramme på 3-6 uger)34, hvilket muliggør en fuldstændig indsendelse af dossieret inden for en uge efter undersøgelsens afslutning35,36.

Udviklere anvendte også en række tilgange til at reducere 'white space' – dvs. den tid, det tager mellem operationelle aktiviteter, såsom overdragelser mellem funktioner eller processer for gennemgang af styring – og muliggøre hurtigere beslutningstagning vedrørende risikovurderinger på tværs af alle udviklingsfaser. Forskningen og analysen identificerede, at cirka 12 måneders traditionelt 'white space' inden for vaccineudvikling blev komprimeret til mindre end tre uger under COVID-19 gennem tilgange som at eliminere lag af organisatorisk hierarki og placere beslutningskompetence hos ekspertfunktioner; at give teams mulighed for at træffe go/no go-beslutninger vedrørende risikovurderinger baseret på ufuldstændige data; og at sikre direkte adgang til ledende beslutningstagere, hvor det var nødvendigt.

For eksempel indførte Moderna en decentraliseret organisationsmodel, der gav specifikke teams beslutningsrettigheder og uafhængighed til at handle hurtigt, mens der blev afholdt daglige stående arbejdsmøder med administrerende direktør for at fremme den overordnede fremgang. Pfizer etablerede også lignende check-in og hurtige beslutningsprocesser37.

Mange udviklere implementerede også døgnåben drift i både produktions- og kliniske udviklingsaktiviteter for at øge produktiviteten og fremskynde tidslinjerne. For eksempel annoncerede Moderna i april 2020 planer om at ansætte op til 150 nye medarbejdere, herunder kvalificeret produktionspersonale, for at skalere driften fra to vagter om dagen, 5 dage om ugen til tre vagter om dagen, 7 dage om ugen38.

32 ClinicalTrials.gov, 2020. Fase III dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af AZD1222 til forebyggelse af COVID-19 hos voksne.

33 Lægemiddel- og sundhedsproduktreguleringsagenturet, 2021. Anmodning om aktindsigt vedrørende den fremskyndede rullende gennemgang af midlertidige godkendelser af Pfizer/BioNTech-, Oxford/AstraZeneca- og Moderna-vaccinerne (FOI 21-747).

34 Pfizer, 2022. Hvordan en ny 'inkubationssandkasse' hjalp med at fremskynde dataanalyse i Pfizers COVID-19-vaccineforsøg.

35 Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech afslutter fase 3-studie af COVID-19-vaccinekandidat og opfylder alle primære effektmål.

36 US FDA, 2020. Godkendelse til nødbrug af Pfizer-BioNTechs COVID-19-vaccinegennemgangsnotat.

37 Anderson, A. 2022. En lynhurtig tilgang til udvikling af lægemidler mod pandemier.

38 Bloomberg, 2020. Moderna annoncerer tildeling af op til 483 millioner dollars fra det amerikanske regeringsagentur BARDA til at fremskynde udviklingen af mRNA-vaccine (mRNA).

Machine Translated by Google

4. Fremme af samarbejde mellem interessenter

En vigtig accelerator for tidslinjerne for vaccineudvikling under COVID-19 var det hidtil usete niveau af globalt samarbejde mellem en række interessenter på tværs af regeringer, den akademiske verden, industrien, filantropiske og civilsamfundsorganisationer. Disse samarbejder var afgørende for at skabe det finansieringsmiljø, der muliggjorde udvikling og fremstilling af vacciner til risikogrupper i stor skala, ved at samle innovative vaccineplatforme med storskala produktions- og leveringsekspertise, matche den globale efterspørgsel efter vaccineproduktionskapacitet med tilgængelig forsyning og tilpasse globale forsknings- og udviklings-, fremstillings-, indkøbs-, distributions- og implementeringsaktiviteter for at minimere leveringstider, indtil vaccinen er tilgængelig.

Et bemærkelsesværdigt eksempel er COVAX, partnerskabet mellem CEPI, Gavi the Vaccine Alliance, WHO og UNICEF, der har til formål at fremskynde udviklingen og fremstillingen af COVID-19-vacciner og sikre fair og lige adgang. COVAX blev etableret på baggrund af en afstemning af roller, ansvar, kapaciteter og principper for lige adgang for at muliggøre effektivt samarbejde, øge effekten og sikre hurtig koordinering på tværs af nøglediscipliner, herunder regulering, finansiering, infrastruktur, klinisk udvikling, fremstilling og levering. COVAX investerede i en diversificeret portefølje af COVID-19-vacciner og ydede risikofinansiering til forskning og udvikling, fremstilling og indkøb for at levere tilstrækkelig vaccine globalt til at dække de mest sårbare 20 % af landene.

af deres befolkninger. På datoen for denne rapport, mere

Mere end 1,84 milliarder doser vaccine var blevet leveret til 146 lande gennem COVAX39. COVAX stod dog over for adskillige udfordringer, herunder utilstrækkelig initial finansiering til at sikre tidlige vaccinedoser, eksportforbud, der påvirkede producenter, og vanskeligheder med at opskalere produktionen. På trods af disse bestræbelser haltede adgangen til livreddende vacciner for de fattigste lande derfor bagefter i forhold til deres rigere modparter, hvilket understregede behovet for større fokus på at sikre en retfærdig og ligelig fordeling af vacciner globalt.

I mellemtiden gav samarbejde mellem producenter i industrien muligheder for at udnytte den tilgængelige produktionskapacitet til at fremskynde den globale forsyning af og adgang til COVID-19-vacciner.
For eksempel indgik Serum Institute of India et partnerskab med både Novavax og AstraZeneca om at levere vacciner til den indiske regering og et stort antal lav- og mellemindkomstlande40,41, mens Sanofi, udover at fremme interne COVID-19-vaccineprogrammer, også indgik produktions- og leveringsaftaler for at bruge sit produktionsnetværk til at understøtte øget produktion af både Pfizer-BioNTech og Johnson & Johnson COVID-19-vacciner42. Selvom disse partnerskaber formelt blev etableret ved eller kort efter nødgodkendelsen af disse vacciner, eksemplificerer de potentialet for industrisamarbejde for at fremskynde den globale forsyning ved at afhjælpe regionale og globale kapacitetsbegrænsninger.

39 UNICEFs forsyningsafdeling, 2022. Oversigt over markedet for COVID-19-vacciner.

40 Serum Institute of India PVT. LTD., 2021. Serum Institute of India og Novavax modtager tilladelse til brug i nødstilfælde i Indien for COVOVAX™.

41 AstraZeneca, 2021. Serum Institute of India opnår tilladelse til brug i nødstilfælde i Indien for AstraZenecas COVID-19-vaccine.

42 Sanofi, 2021. Sanofi yder produktionsstøtte til Johnson & Johnson for deres COVID-19-vaccine for at imødekomme den globale efterspørgsel efter forsyninger.

Machine Translated by Google

5. Løbende generering og gennemgang af evidens til støtte for hurtig godkendelse

De første COVID-19-vacciner blev godkendt under accelererede nødprocedurer og/eller betingede anvendelsesprocedurer på grundlag af foreløbige data og et mindre antal påløbne sager. Dette tillod

Bredt baserede vaccinationsprogrammer, der skulle iværksættes, mens fuld godkendelse blev forfulgt parallelt, begrundet i vaccinens og sygdommens fordele og risiko-forhold. Fremskyndet godkendelse af COVID-19-vacciner blev muliggjort af en række innovative regulatoriske tilgange på tværs af mange aspekter af vaccineudvikling, herunder ikke-traditionelle studiedesigns, udnyttelse af platformdata og digitalisering af gennemgangs- og indsendelsesprocesser; og involveret effektivt samarbejde mellem regulatoriske myndigheder og vaccineudviklere.

Brugen af problemfri og adaptive studiedesigns til at strømline og fremskynde udviklingsprocessen for COVID-19-vacciner krævede en høj grad af regulatorisk fleksibilitet, for eksempel for at bestemme de mest passende midlertidige kontrolpunkter og for at muliggøre løbende opdatering af kliniske protokoller.

Brugen af digitalt aktiveret og automatiseret realtidsdataindsamling og -overvågning gjorde det muligt for udviklere og regulatorer at udføre live foreløbige analyser og justere designet af kliniske forsøg, mens de blev udført, baseret på forudbestemte kriterier. Disse teknologier muliggjorde også hurtig regulatorisk gennemgang af komplette dossierer, som det var tilfældet med Pfizer-BioNTech-vaccinen, der modtog godkendelse til nødbrug fra den amerikanske fødevare- og lægemiddelstyrelse (FDA) inden for tre uger efter indlevering og inden for 5 uger efter offentliggørelsen af foreløbige fase III-resultater43,44,45.

Reguleringsmyndighederne implementerede også rullende evalueringer for at muliggøre løbende indsendelse af nye data uden foruddefinerede indsendelsesfrister, hvilket yderligere fremskynder gennemgangsfristerne. For eksempel annoncerede Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i oktober 2020 implementeringen af rullende gennemgange af AstraZeneca-kandidaten for at evaluere data vedrørende effektivitet, sikkerhed og kvalitet, efterhånden som det blev tilgængeligt46.

Brugen af sikkerhedsdata fra tidligere erfaringer med vaccineplatforme muliggjorde også en acceleration af vaccineudviklingstidslinjerne ved at muliggøre tidligere beslutninger om vaccinesikkerhed baseret på begrænsede, men løbende opdaterede kliniske data. Denne tilgang muliggjorde fremskyndede vurderinger af fordele og risici og betinget godkendelse på baggrund af foruddefinerede, foreløbige sikkerhedsaflæsninger.

FDA udstedte ikke-bindende anbefalinger som vejledning til industrien vedrørende nødgodkendelse (EUA) af COVID-19-vacciner i oktober 2020, som blev opdateret flere gange47.

Dette dokument indeholdt anbefalinger vedrørende data og oplysninger, der er nødvendige for at understøtte udstedelse af en EUA, herunder vejledning om fortsatte kliniske forsøg efter EUA for at vurdere langsigtet sikkerhed.

Brugen af disse innovative regulatoriske tilgange til at fremskynde vaccineudvikling og -godkendelse gennem nødprocedurer og/eller betingede anvendelsesprocedurer nødvendiggjorde en tidligere, hyppigere og mere effektiv dialog og engagement mellem udviklere og regulatorer. Dette muliggjorde en tættere afstemning af krav under studiedesign og protokoludvikling; hurtigere feedback-loops til realtids (og løbende) datagennemgange og forbedret planlægning af forpligtelser efter godkendelse. For eksempel etablerede AstraZeneca kontinuerlige kommunikationskanaler med en række

af regulerende myndigheder, hvoraf mange tidligere havde betydelige relationer til, herunder MHRA og EMA. På grund af tidligere erfaring med tæt samarbejde med MHRA var AstraZeneca meget bekendt med indsendelsesskabeloner, arbejdsmetoder og tekniske krav. Dette gjorde det muligt for MHRA at understøtte hurtig datavurdering og svartider på spørgsmål, hvilket muliggjorde hurtig indgivelse og godkendelse af AstraZeneca-vaccinen i Storbritannien.

43 Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech indsender i dag anmodning om nødtilladelse til brug af COVID-19-vaccine til det amerikanske FDA.

44 FDA, 2022. Tilladelse til brug i nødstilfælde.

45 Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech annoncerer vaccinekandidat mod COVID-19. Opnåede succes i første interimanalyse fra fase 3-studie.

46 Det Europæiske Lægemiddelagentur, 2020. EMA starter den første rullende gennemgang af en COVID-19-vaccine i EU.

47 Krause & Gruber, 2020. Godkendelse af Covid-vacciner i nødstilfælde — Opfølgningsovervejelser vedrørende sikkerhed og effekt. New England Journal of Medicine, s. e107(1-3).

Machine Translated by Google

I betragtning af pandemiens globale rækkevidde var samarbejde mellem regulerende myndigheder en afgørende faktor for accelereret global vaccineudvikling og -godkendelse.
Dette omfattede tilpasning af prækliniske standarder; udvikling af harmoniserede protokolskabeloner til kliniske forsøg, der hurtigt kunne tilpasses af udviklere og bruges globalt; tilpasning af etiske komitéer; forhåndsgodkendelse af forsøgsdesign og datasætstrukturer; og mekanismer til udviklergodkendt informationsdeling mellem regulerende myndigheder for at fremme godkendelser i flere lande. I november 2020 udsendte International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) og WHO en fælles erklæring, der promoverede tilpasningen af regulerende myndigheder om evidensbaseret gennemgang af vacciner og terapier for at sikre lige adgang til sikre, effektive og kvalitetssikrede lægemidler til behandling og forebyggelse af COVID-19 på verdensplan48.
Andre mekanismer til at tilpasse regulerende myndigheder omkring datakrav til COVID-19-vacciner omfattede COVAX's regulatoriske rådgivende udvalg, under fællesskabsformandskab af CEPI og WHO, hvor 13 regulerende myndigheder drøftede produktuafhængige udviklingsspørgsmål49.
Dette viste sig at være et særligt vigtigt forum for at sikre, at alle deltagende regulerende myndigheder fik input til datakravene under hensyntagen til deres lokale landes situation.

48 WHO, 2020. WHO-ICMRA fælles erklæring om behovet for forbedret global lovgivningsmæssig tilpasning af COVID-19-medicin og -vacciner.

49 Det Globale Sundhedsnetværk, 2022. Covax: Regulatorisk Rådgivende Gruppe.

Machine Translated by Google

Optimering af implementering af eksisterende innovationer – hvad der allerede er opnåeligt

Analyse af resultaterne fra denne øvelse tyder på, at kombinationen af de aktuelt tilgængelige innovationer og bedste praksis på tværs af vaccineudviklere kan reducere udviklingstidslinjerne til cirka 250-300 dage, hvilket er en forbedring på cirka 15-25 % i forhold til de hurtigste COVID-19-vacciner. Det er vigtigt at bemærke, at dette forudsætter en pandemi, hvor der er erfaring med at udvikle vacciner mod et beslægtet patogen på en hurtigresponsplatform, der allerede er i brug eller under udvikling, og et løbende krav om færdiggørelse af fase III kliniske forsøg før godkendelse til nødsituationer (dvs. i en lignende kontekst som COVID-19). Dette forudsætter heller ikke, at der er nogen begrænsninger forbundet med fremstilling af klinisk forsøgsmateriale i en passende skala til at understøtte udviklingskravene. Figur 3 opsummerer de estimerede tidslinjekompressioner, der forudsigeligt kan opnås for hvert af de vigtigste trin i vaccineudviklingen.

Der kan opnås betydelig tidsbesparelse ved at optimere den indledende fase (prækliniske aktiviteter), som omfatter at skabe, teste og fremstille en vaccinekandidat, der kan bruges i første forsøg på mennesker.
(anslået tidsreduktion fra 9-14 uger til 5-7 uger).

Den primære mulighed for acceleration under klinisk udvikling er at kombinere sikkerheds-, doserings- og immunogenicitetstest i en enkelt fase I/
II-forsøg baseret på viden fra tidligere udvikling af andre vacciner på platformen, i stedet for at udføre to separate kliniske forsøg, der er sekventeret over tid. Dette kan reducere tiden til påbegyndelse af fase III fra 13-19 uger til 13-15 uger. Derudover forkortes den tid, der kræves for at start tilmelding til fase III-forsøg, når den midlertidige data fra fase II-forsøget er tilgængelige, kan resultere i en yderligere reduktion på 2-4 uger.

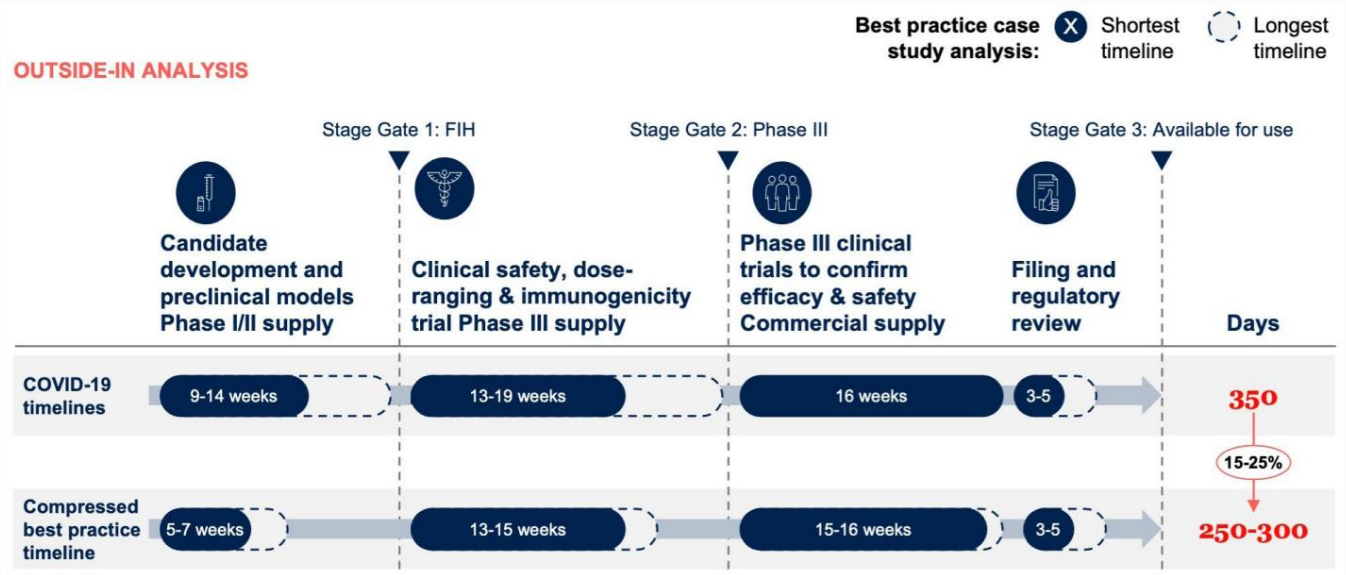
Varigheden af den næste fase (et storstilet, eventbaseret klinisk forsøg) er meget variabel og afhænger af en række faktorer: (i) tilmeldingshastighed; (ii) doseringsplan – denne analyse antager en todosisplan givet med 28 dages mellemrum; (iii) epidemiologi – som bestemmer eventakkumuleringsraten; (iv) sygdommens art – som bestemmer tiden mellem infektion og ethvert sygdomsrelateret udfald, der ville tjene som et forsøgsendepunkt; og v) den tid, det tager for tilsynsmyndighederne at indsamle tilstrækkelige sikkerhedsdata.

De hurtigste udviklere har allerede gennemført fase III-forsøg, der udnytter de fleste af de ovennævnte innovationer. Denne analyse tyder dog på, at yderligere brug af de bedste tilmeldingsmetoder i sin klasse kan reducere tidsfristerne med 1 uge (fra gennemsnittet på 16 uger), primært ved at bygge videre på prædiktiv analyse og globale kliniske forsøgsnetværk for at øge antallet af forsøgssteder i geografiske områder med et højt antal tilfælde, så hændelser kan akkumuleres, og forsøgets slutpunkt kan nås hurtigere.

Endelig indikerer denne analyse, at anvendelsen af de kombinerede bedste praksisser af udviklere og regulatorer kan fremskynde tiden for indgivelse og gennemgang af fase III-foreløbige data fra gennemsnittet på 5 uger til 3 uger.
For eksempel kan løbende vurdering af data foretaget af regulerende myndigheder reducere tiden mellem afslutningen af et klinisk forsøg og godkendelsen.

Machine Translated by Google

Figur 3: Ved at implementere bedste praksis for individuelle COVID-19-udviklingstidslinjer kan tiden til vaccinetilgængelighed teoretisk set reduceres til 250-300 dage



Machine Translated by Google

Yderligere acceleration af vaccineudvikling – et paradigmeskift

At kombinere de nuværende innovationer og bedste praksisser på tværs af vaccineudvikling til en fuldt optimeret, integreret tidslinje for at opnå vaccinegodkendelse af en streng regulerende myndighed på cirka 250 dage ville være en betydelig præstation. Denne forskning og analyse identificerede dog også muligheder for at accelerere ud over denne tidslinje, herunder potentielt at opnå den 100-dages ambition, der er nødvendig på grund af omstændighederne ved fremtidige pandemier. Dette ville dog kræve et skift ud over det nuværende paradigme for vaccineudvikling.

For at illustrere omfanget af det paradigmeskift, der overvejes, kan der drages en analogi med transformationen i cyklustiden for et pitstop i Formel 1-motorsport. Ved at fokusere ubarmhjertigt på den centrale kritiske sti, omend med et stærkt øget niveau af forberedelse og parallel bearbejdning, kan det, der plejede at tage langt over et minut, nu gøres sikkert på mindre end to sekunder – en reduktion på omkring 97 % i forløbet tid.

Dette uophørlige fokus på uret er afgørende i et miljø, hvor splitsekundsmarginer er forskellen mellem sejr og nederlag. For at opnå dette investerede Formel 1-teams kraftigt i organisering, proceskortlægning og træning for at opnå den mindst mulige tid under et pitstop. Optimering af disse inkrementelle gevinster var dog ikke i sig selv nok.

I sidste ende krævede transformationen af pitstop-cyklustiderne et paradigmeskift, der involverede en omdefinering af grundlæggende aspekter af Formel 1, herunder instrumenterne til overvågning af løbspræstationer, designet af racerbilens hovedkomponenter og de typer værktøjer, der bruges til at vedligeholde og ændre disse komponenter. Dette krævede tilpasning på tværs af flere discipliner i Formel 1, herunder teknisk forskning og design, udvikling og testning, fremstilling og regulering.

Fokus på hastighed er lige så vigtigt i vaccineudvikling med henblik på pandemiberedskab og -respons – omend med langt større betydning i betragtning af truslen mod globale sundhedsresultater og økonomisk stabilitet. Ikke desto mindre kan et lignende sæt principper anvendes konsekvent for at reducere cyklustiden til det minimale mulige og uden at gå på kompromis med sikkerheden. Denne forskning og analyse tyder på, at optimering af trinvise gevinster kan forkorte tidslinjen til 250 dage, men i sig selv vil ikke være nok til at nå 100-dages-ambitionen. I sidste ende vil transformationen af vaccineudviklingstidslinjer også kræve et paradigmeskift, der involverer en omdefinering af grundlæggende principper.

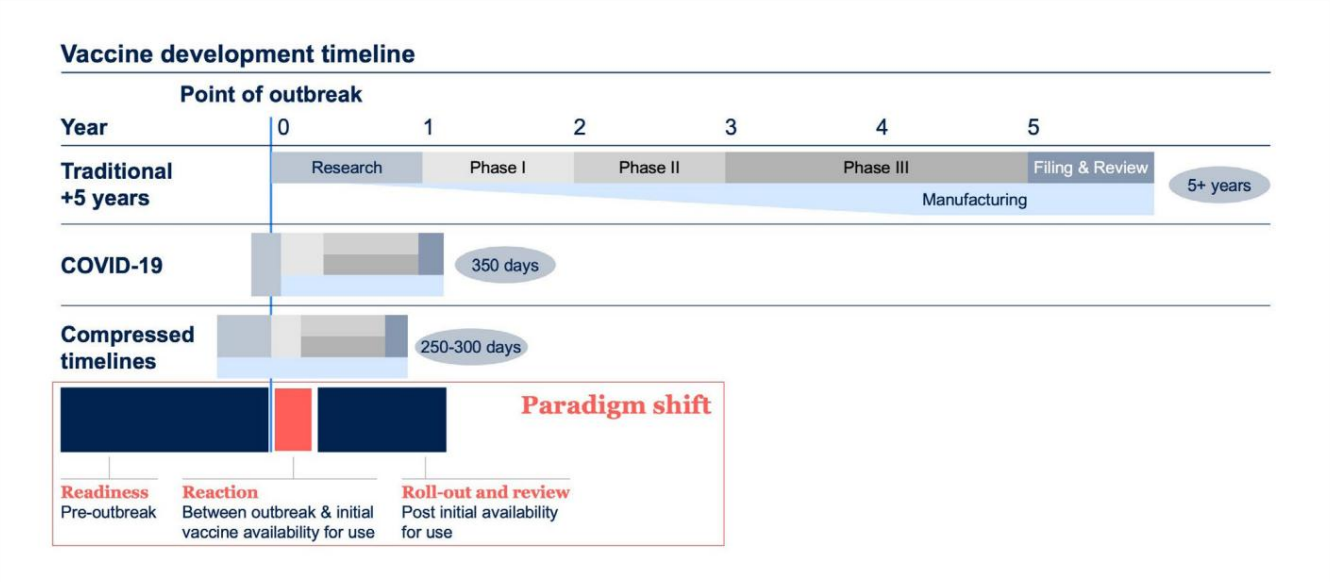
aspekter af vaccineudvikling med henblik på pandemiberedskab og -respons. Dette vil kræve tilpasning på tværs af flere discipliner inden for vaccineudvikling, herunder videnskabelig og teknisk forskning, udvikling og testning, fremstilling og regulering.

Figur 4 illustrerer, hvordan det nuværende vaccineudviklingsparadigme for udbrudsrespons kan omdefineres fra et, der er beskrevet af diskrete stadier for udvikling, evaluering og intervention, til et, hvor mange aktiviteter udføres som forventning om en række trusler og ikke udelukkende som reaktion på én bestemt. ***Kernen i det nye paradigme er et fundamentalt skift mod beredskab.***

Dette vil give mulighed for hurtig reaktion på et identificeret udbrud og tilvejebringe mekanismer til udrulning af vacciner til målrettede grupper med stor effekt, hvor der er en tidlig positiv risiko-benefit-profil, samtidig med at der fortsat indsamles klinisk evidens og større mængder vaccinedoser til bredere udrulning til større befolkningsgrupper. Dette skift i retning af beredskab vil sandsynligvis skulle være en global indsats med passende opmærksomhed i både højere og lavere indkomstgrupper.

Machine Translated by Google

Figur 4: Opnåelse af 100-dages-aspirationen vil kræve et paradigmeskift for vaccineudvikling



Et sådant paradigme ville medføre eksisterende og nye operationelle og kliniske risici, som ville skulle evalueres grundigt forud for en pandemi, og som kun bør forfølges, hvis de rette sikkerhedsforanstaltninger, især med hensyn til sikkerhedsrisici, er på plads. Derfor bør paradigmeskiftet kun anvendes i en fremtidig pandemisituation, hvis de videnskabelige fremskridt mellem nu og da er gjort tilstrækkelige fremskridt til at eliminere de mest væsentlige af disse risici, og hvis reguleringspraksis og -metoder er blevet ændret i overensstemmelse hermed.

Denne forskningsøvelse identificerede en række centrale videnskabelige og teknologiske forudsætninger, der kunne understøtte dette skift: den første forudsætning er evnen til at udvikle en patogenspecifik vaccine under et udbrud ved at tilpasse **tidligere udviklede og velkarakteriserede prototypevacciner** mod nært beslægtede vira; den anden forudsætning er tilgængeligheden og beredskabet af **global klinisk forsøgsinfrastruktur, standarder og værktøjer;** den tredje forudsætning er evnen til at udvikle og anvende **hurtigere målinger af vaccineinduceret immunrespons og beskyttelse** og derved forkorte tiden til at bestemme forsøgsresultater; den fjerde forudsætning er evnen til **hurtigt at fremstille og validere den første batch af eksperimentelle vacciner,** der er egnede. til human brug; den femte forudsætning er evnen til **tidlig karakterisering af udbruddet og patogenet.**

Investering i initiativer til at opnå disse

forudsætninger før udbrud kunne give et niveau af ***BEREDSKAB ,*** der åbner op for muligheden for ***REAKTION på 100 dage.*** Under nødsituationer vil vaccineudvikling som reaktion på et nyt udbrud bestå af tilpasning af velkendte prototypevaccinekandidater til en ny patogenspecifik vaccine (ca. 5 uger), øjeblikkelig testning i en hurtigt voksende forsøgspopulation (ca. 8 uger) og nødgodkendelse til brug i de populationer med den højeste risikoprofil, når immunogeniciteten af den patogenspecifikke vaccine er blevet dokumenteret, men før hændelsesafledt effekt er tilgængelig (ca. 1 uge). Evidensgenerering, herunder indsamling af effektdata baseret på akkumulering af hændelser eller indsamling af effektivitetsdata fra den virkelige verden baseret på en tidlig implementering, vil fortsætte efter den første godkendelse til brug i nødsituationer som en del af en løbende ***UDLØBNING OG GENNEMGANG*** og vil blive brugt til forskudt godkendelse til brug i bredere populationer og grupper med lavere risiko.

Potentielle stadier i dette nye paradigme, sammen med de vigtigste muligheder og udfordringer forbundet med at opnå det, diskuteres i detaljer nedenfor.

Machine Translated by Google

Fase I: Beredskab

At have vacciner klar til første godkendelse og fremstilling i stor skala inden for 100 dage efter genkendelse af en pandemisk patogen vil kræve betydelige investeringer i perioden før pandemien for at opnå de ovenfor beskrevne videnskabelige og teknologiske forudsætninger. Denne forskningsøvelse identificerede en række centrale innovationer, katalysatorer og udfordringer for at opnå hver af forudsætningerne – de vigtigste af disse diskuteres nedenfor50.

Forudsætning #1: Præeksisterende velkarakteriserede prototypevacciner til repræsentative patogener på tværs af flere virusfamilier

Oprettelse af eksisterende prototypevacciner på udvalgte platforme til hurtig respons vil sandsynligvis give mulighed for at opbygge betydelig platformspecifik erfaring og viden, som derefter kan udnyttes til hurtig tilpasning i tilfælde af et udbrud. Fremadrettet vil dette give mulighed for at udføre kritiske aktiviteter parallelt med forsøg på mennesker eller endda udelades, for eksempel dyretoksikologi, biodistribution og udviklings- og reproduktionstoksikologiske studier. Denne forudsætning kræver arbejde med to nært beslægtede initiativer: opbygning af vaccinebiblioteker og udvikling af platforme til hurtig respons.

Der er færre end 30 virusfamilier, der vides at forårsage sygdom hos mennesker. Initiativer til at opbygge **biblioteker af vaccinekonstruktioner mod repræsentative patogener fra virusfamilier,** der præsenterer det største pandemipotentiale, ville danne udgangspunkt for hurtig udvikling og testning af vacciner kandidater mod et nyt patogen inden for en familie. Konstruktioner i biblioteket kan enten anvendes direkte (hvis der er tilstrækkelig krydsreaktivitet) eller tilpasses hurtigt i tilfælde af et udbrud. Initiativer til at opbygge biblioteker af prototypevacciner og pan-familiekonstruktioner vil være baseret på prioriteret forskning i patogenimmunogener og involvere identifikation og udvælgelse af antigener til at understøtte udviklingen af validerede immunanalyser og diagnostik samt identifikation af patogenspecifikke platforme til vaccineudvikling baseret på immunogentype og optimal immunrespons.

Disse initiativer vil sandsynligvis i stigende grad anvende **automatiseret vaccinedesign** – brugen af beregningsmodeller til at forudsige immunresponser baseret på tilgængelig platform-, antigen- og patogenspecifik information. Automatiseret vaccinedesign vil muliggøre hurtig identifikation af immunogener baseret på kendte struktur-aktivitetsdata fra eksisterende (prototypiske) vacciner og ekstrapolering til ukendte udbrudspatogener, herunder forudsigelse af antigenmålretning (for at undgå vaccineforstærket sygdom). Det forventes, at det med tilstrækkelig viden og erfaring om patogenfamilier kan være muligt at forudsige platformrelaterede versus antigenrelaterede sikkerhedshændelser. Dette kan derefter gøre det muligt for regulatorer at reducere varigheden af sikkerhedsopfølgning yderligere og i sidste ende anvende en mindre sikkerhedsdatabase til at muliggøre en tidligere godkendelse i specifikke undergrupper af befolkningen med særligt gunstige benefit-risk-profiler, med efterfølgende langsigtede sikkerheds- og effekt

50 Se bilag III for den fulde liste over innovationer.

Machine Translated by Google

Derudover vil det være nødvendigt med investeringer i initiativer, der yderligere øger tilgængeligheden og forståelsen af **platformteknologier til hurtig reaktion,** for at fremskynde procesudvikling, standardisere processer i stor skala og muliggøre hurtig tilpasning til nye patogener. Der findes adskillige platformteknologier, som vacciner kan udvikles på, men kun få tilbyder en nem modifikation til nye antigener (figur 5). Desuden er ikke alle platforme egnede til forskellige patogener, derfor er det vigtigt at opretholde en bred portefølje af platforme.

Allerede i dag arbejder udviklere på at forbedre mRNA-teknologi, virale vektor- og proteinvacciner og udvikle yderligere vaccineplatforme.
Udvikling af disse platforme og den endelige godkendelse af vacciner mod eksisterende patogener på disse platforme kan give tilstrækkelig erfaring med platformen til at muliggøre næsten øjeblikkelig igangsættelse af humane studier i tilfælde af et udbrud af
et ukendt patogen. En forhåndsgodkendt **masterfil med sikkerhedsdata for ikke-variable platforme og/eller vaccinekomponenter** kan erstatte kravet om at genindsende data og muliggøre mere strømlinede og
hurtig godkendelse under et udbrud. En sådan præoptimering af flere forskellige platforme til flere forskellige prototypevacciner – herunder tilpasninger til optimering til brug i lavindkomstmiljøer (f.eks. termostabilitet, forenklede processer, enkelt doseringsplan, lavere omkostninger osv.) – forud for den næste pandemi ville give et omfattende værktøjssæt til global pandemirespons.

Yderligere udvikling af disse platforme for hurtig reaktion kan muliggøre etablering af standard driftsprocedurer (SOP'er) til **tilpasning**

fremstillingsprocesser og **prædefinerede assays under processen og i frigivelsen** af udbrud af patogener og brug af platformdata til prævalidering af kvalitetskontrolassays. Dette ville kræve investeringer i en række områder, herunder udvikling af globalt standardiserede assays, herunder multiplex-immunoassays til virusfamilier, der hurtigt kan tilpasses specifikke nye patogener, for at måle immunrespons i rekonvalescerende sera og vaccinemodtagere; korrelationsforskning for at udvide brugen af pseudovirusassays tidligt for at begrænse afhængigheden af virustilgængelighed; opbygning af internationale netværk af assaycentre med standardiserede processer, herunder i lavindkomstregioner, for at muliggøre sammenlignelighed af undersøgelser og resultater på tværs af forskellige lande og

studier.

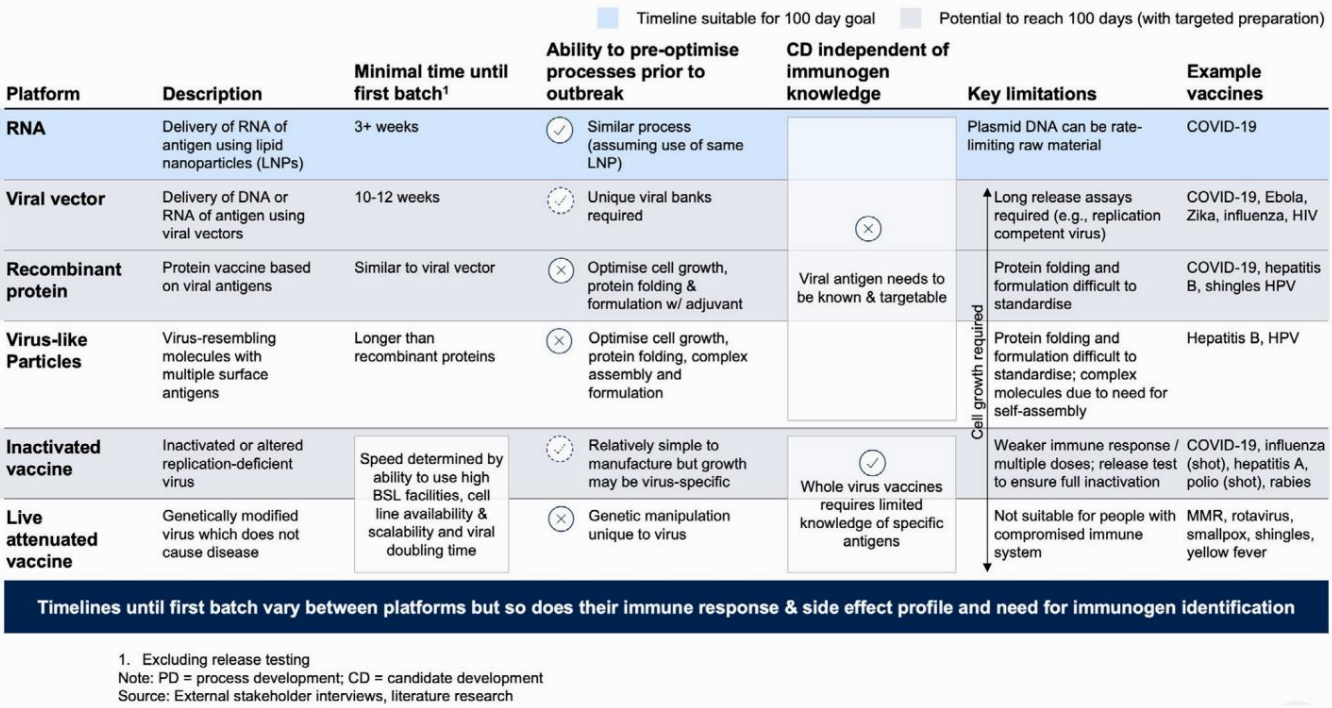
Med større platformserfaring (især hvor denne erfaring er opnået med udvikling af vacciner mod nært beslægtede patogener) og udviklingen af reguleringspraksis, kan regulatorer plausibelt godkende indledende, nøje overvåget brug af en vaccine mod en ny patogen på stort set samme måde som sæsonbestemte influenzavacciner godkendes.

Udnyttelse af viden fra SARS-CoV-1 og MERS-CoV til en hurtig omstilling til SARS-CoV-2 giver et vigtigt proof of concept for den hastighed, hvormed nye vacciner kan tilpasses fra eksisterende prototyper. Regulatoriske retningslinjer udstedt af EMA, FDA og WHO har muliggjort en hurtig tilpasning af COVID-19-vacciner til nye varianter og har ført til udviklingen af Omicron-specifikke vacciner af Pfizer-BioNTech og Moderna, som gik ind i fase II kliniske forsøg med ekstraordinær hastighed på baggrund af tidligere platformerfaringer.

Machine Translated by Google

Nuværende begrænsninger: Der er betydelige tekniske og videnskabelige udfordringer, der skal overvindes i forbindelse med udviklingen af prototypiske vaccinebiblioteker, herunder (men ikke begrænset til) kravet om at generere dybdegående strukturel og genetisk viden på tværs af flere virusfamilier for at optimere kandidat- og platformudvikling. I betragtning af at de fleste af de vaccinekonstruktioner, der udvikles gennem prototypiske og/eller pan-familiebibliotekstilgange, ikke ville blive evalueret i virkelige situationer på kort til mellemlang sigt, og avancerede analyser og muligheder til brug i præklinisk vaccineudvikling kræver dybdegående (og dyr) ekspertise, vil succes i høj grad afhænge af viljen til at foretage risikofyldte investeringer af økonomiske ressourcer og tid. forpligtelser, der er nødvendige for at etablere og vedligeholde disse biblioteker til passende kvalitetsniveauer51. Da mange af disse investeringer sandsynligvis vil blive anvendt til udvikling af vacciner mod patogener eller sygdomme, der måske aldrig vil opstå som pandemiske trusler, ville dette kræve udvikling af passende forretningsmæssige modeller og andre incitamenter for at tiltrække og motivere kommercielle udviklere og talentfulde forskere til disse bestræbelser. Derudover vil det være nødvendigt med samarbejde med regulerende myndigheder for at evaluere, hvor platformdata effektivt kan bruges til at fremskynde vaccineudvikling i forbindelse med fremtidige udbrud, og for at regulerende myndigheder kan gennemgå disse data forud for fremtidige udbrud for fuldt ud at muliggøre besparelser på udviklingstid, når det er nødvendigt.

Figur 5: Yderligere udvikling på tværs af flere platforme er nødvendig for at optimere hastighed og effektivitet, men det er ikke sandsynligt, at alle platforme vil muliggøre opnåelsen af 100-dagesmålet.



1. Excluding release testing
Note: PD = process development; CD = candidate development
Source: External stakeholder interviews, literature research

51 Finansieringskravene til global pandemiberedskab og -indsats diskuteres mere detaljeret på s. 41-43.

Machine Translated by Google

Forudsætning #2: Global infrastruktur og parathed til kliniske forsøg

Globalt tilgængelig infrastruktur til kliniske forsøg ville fremme hurtig generering af klinisk evidens for effekt og sikkerhed ved at muliggøre samtidig testning af flere vacciner og fleksibel tilpasning af forsøgssteder til at inkludere steder med højere sygdomsprævalens. En formålstjenlig global infrastruktur til kliniske forsøg ville kræve tre forskellige komponenter: et netværk af kliniske forsøg, et netværk af kliniske laboratorier og national kapacitet til registrering af kliniske forsøg og frivillige.

Oprettelse af et **globalt netværk af kliniske forsøg** ville indebære etablering af kapacitet og kapacitet inden for kliniske forsøg på tværs af alle kontinenter, herunder i lavindkomstområder, som rutinemæssigt ville være aktive i perioder mellem pandemier, men som hurtigt kunne udnyttes under udbrudsforhold. For at sikre hurtig aktivering af forsøgssteder, når det er nødvendigt, ville alle forsøgssteder i netværket kræve adgang til standardiserede protokoller, processer og udstyr, uddannet personale og forudetablerede systemer til styring af forsøgsinformation til standardiseret dataindsamling og rapportering. Et sådant globalt netværk af forsøg kunne opnås ved at forbedre forbindelsen og samarbejdet mellem eksisterende regionale netværk, såsom dem, der allerede er etableret for at fokusere på endemiske sygdomme eller lokale regionale udbrud.

Globale netværk kan også styrkes gennem partnerskaber mellem globale og regionale kliniske forskningsorganisationer (CRO'er), der vedligeholder og udnytter kliniske forsøgssteder til rutinemæssig klinisk behandling.

udviklingsstudier. For eksempel havde Pfizer før COVID-19-pandemien etableret et strategisk partnerskab med ICON, en global CRO, om at levere global ekspertise inden for planlægning, udførelse og styring af kliniske forsøg for en række af Pfizers forskellige interesseområder for terapi52. Dette allerede eksisterende samarbejde muliggjorde en hurtig rekruttering af over 44.000 deltagere på tværs af 153 lokationer i USA, Sydafrika, Latinamerika og Europa for at understøtte den globale fase III-udvikling af Pfizer-BioNTech COVID-19-vaccinen53.

Et etableret **globalt klinisk laboratorienetværk** ville muliggøre hurtigere dataaflæsning i tilfælde af

et udbrud ved at muliggøre standardiserede analyser og undgå kravet om langdistanceforsendelse af prøver. Initiativer til at skabe et globalt klinisk laboratorienetværk ville kræve etablering og vedligeholdelse af laboratoriesteder på hvert kontinent, som ville have hurtig adgang til virusprøver og overholde standardiserede procedurer for kliniske og biologiske prøveanalyser.

Endelig kunne forudindstillede **nationale registre over kliniske forsøg og frivillige** bidrage til at fremskynde målrettet rekruttering af højrisikogrupper under en pandemi. Dette ville kræve etablering af patogen-agnostisk national præregistrering til sikkerheds- og effektstudier for at muliggøre hurtig tilmelding i tilfælde af et udbrud. Det ville også involvere

regelmæssig opdatering af nationale registre, så raske frivillige hurtigt kan kontaktes, give samtykke og rekrutteres til studier; indsamling af demografiske oplysninger, oplysninger om livsstil og komorbiditet for at fremskynde rekrutteringen; og implementering af ny teknologi nationalt for at matche frivillige med relevante kliniske forsøg. Nogle regeringer har allerede etableret nationale registre, mange foranlediget af erfaringerne med COVID-19 – for eksempel lancerede Sundhedsministeriets Institut for Klinisk Forskning i Malaysia et nationalt register over raske frivillige (NHRVR) i juli 2021 for at fremskynde udviklingen af vacciner og behandlinger54.

52 Pfizer, 2011. Pfizer annoncerer nye strategiske partnerskaber med ICON og PAREXEL International Corporation.

53 ICON, 2021. ICON støtter Pfizer og BioNTech i det kliniske forsøg med COVID-19-vaccinen.

54 New StraitsTimes, 2021. NHRVR skal bidrage til at forbedre landets kapacitet i kliniske forsøg.

Machine Translated by Google

Nuværende begrænsninger: Etablering og vedligeholdelse af fælles protokoller, standarder og systemer på tværs af flere faciliteter globalt ville kræve håndtering af en betydelig række politiske, etiske, logistiske og operationelle udfordringer. Desuden ville opretholdelse af infrastrukturen i perioder mellem pandemier kræve modeller, der genererer tilstrækkelig rutinemæssig efterspørgsel til at holde forsøgsstederne og laboratorierne operationelle. Mens partnerskaber med CRO'er giver potentielle muligheder for at håndtere en række af disse udfordringer, kræver udarbejdelse af planer, kontrakter og løbende kommunikation betydelige løbende investeringer fra alle involverede parter. Desuden kan der under et udbrud opstå konkurrence om forsøgssteder og egnede deltagere, hvor en CRO har partnerskaber med flere udviklere.

Der er adskillige forvaltningsrisici forbundet med indsamling og håndtering af oplysninger, der indsamles af nationale registre. Lovgivning om personoplysninger og fortrolighed, registreringstøven og mistillid til studier af udefinerede trusler og vacciner.

Teknologi skulle alle tages hånd om, hvilket ville nødvendiggøre løbende investeringer i en række indsatser for at opbygge og opretholde offentlighedens tillid.

Forudsætning #3: Tidligere biomarkører for robust immunrespons og beskyttelse

Trods vaccineudviklernes bedste indsats pålægger immunresponset i øjeblikket sine egne tidsfrister for vaccineudvikling. Der kan opnås en vis reduktion i varigheden af kliniske forsøg.

ved udvikling af tidligere biomarkører for et robust immunrespons og anvendelse af *in silico* -metoder til vurdering af sikkerhed og immunogenicitet.

Tidlige markører for beskyttende immunrespons ville bidrage til at mindske risikoen og fremskynde forsknings- og udviklingsaktiviteter ved hvilket giver en indikation af vaccinens effektivitet før den traditionelle periode på 14-21 dage, der bruges til at observere et fuldt immunrespons. Dette ville kræve **identifikation af immunmarkører eller drivere** fra tidligere vaccinestudier for at kategorisere populationskohorter, for eksempel ved at identificere immune ikke-respondere. Dette ville også kræve udvikling af immunaktivitetspaneler for at forudsige reaktogenicitet, herunder niveauet af immunaktivering, cytokinfrigivelse og T-celleaktivering. Brug af ***in silico* -modellering** til immunogenselektion (metagenomik) og korrelation med beskyttelsesniveauer kan give mulighed for at forstå potentialet af et antigen, adjuvans eller platform til at udløse produktion af neutraliserende antistoffer eller forårsage specifikke bivirkninger. *In silico* -tilgange kan også bruges til at vurdere potentiel toksicitet baseret på kendt struktur-aktivitetsinformation om antigener og mulige off-targets i kroppen samt mekanismer, der fører til vaccineforstærket sygdom.

Yderligere udvikling af *in silico*- tilgange baseret på mere omfattende beregningsmodellering af immunsystemet kan også give potentiale til at forudsige vacciners effektivitet i fremtiden.

I sidste ende vil opnåelse af godkendelse på 100 dage, i det mindste for en delmængde af befolkningen, sandsynligvis kræve et skridt væk fra hændelses- eller resultatbaserede effektdata til videnskabeligt forsvarlig, forudbestemt brug af validerede, tidlige immunresponsmarkører for effekt. Dette ville kræve indsamling af tilstrækkelig platform- og patogenviden til at identificere, validere og opnå accept af nye biomarkører, og derefter udvikling og validering af hurtige tilpasningsprotokoller til kliniske og CMC-analyser (f.eks. immunrespons, produktkarakterisering og frigivelse, proceskontrol og diagnostiske analyser) forud for et udbrud.

Machine Translated by Google

Brugen af tidlige biomarkører for immunrespons kunne kun udnyttes realistisk i tilstrækkeligt alvorlige situationer – for eksempel meget høje dødeligheds- og smitteniveauer – med gunstige fordele-risikoprofiler til at gøre dette. I sådanne tilfælde ville godkendelsen sandsynligvis være begrænset, og vaccineanvendelsen ville ikke overflødiggøre behovet for store fase II/III-forsøg i brede, repræsentative populationer for at opnå klinisk effekt og langsigtede sikkerhedsdata parallelt med den oprindelige begrænsede anvendelse. Der er en vis præcedens for brugen af immunogenicitetsendepunkter til en ny vaccine: FDA gav hurtig udpegning til en Chikungunya-vaccine baseret på et forhåndsgodkendt immunogenicitetsendepunkt55,56. Derudover brugte nogle lande immunogenicitetsdata til tidlige godkendelser af COVID-19-vacciner (f.eks. Rusland, Indien og Kina) uden at forårsage åbenlys skade, selvom ingen af de strenge regulatorer fulgte denne vej57. Russiske og kinesiske regulatorer, der frigav vacciner til nødbrug allerede i juli 2020, indførte et krav efter EUA om kliniske fase III-forsøg for at dokumentere effekt.

Nuværende begrænsninger: Kraften ved kunstig intelligens og maskinlæring til *in silico* modellering undersøges i vid udstrækning, men det har endnu ikke fuldt ud omsat til klinisk udvikling.

Selvom beregningsteknologien er relativt moden, er dens anvendelse begrænset af omfanget af den nuværende biologiske og immunologiske forståelse.

Mere fundamentalt udgør de nuværende huller i vores forståelse af biologi og immunologi begrænsninger for identifikation og validering af tidlige biomarkører til at forudsige immunogenicitet og vaccineeffektivitet.

Fremskridt på disse områder vil derfor nødvendiggøre yderligere videnskabelige fremskridt og nye opdagelser.

For eksempel er der i øjeblikket begrænset mulighed for at ekstrapolere mellem forskellige varianter eller vira i samme familie på grund af kompleks biologi – som det ses i de forskellige SARS-CoV-2-varianters forskellige evne til at undslippe immunresponset. Yderligere forskning for at identificere tidlige immunmarkører, der med rimelig sandsynlighed kan forudsige effekt på tværs af forskellige vira i samme familie, ville være nødvendig for hurtigt at kunne informere eller forudsige vaccineeffektivitet i tilfælde af et udbrud af et nyt patogen inden for familien. Yderligere overvejelser vil være gældende for flerdosisvacciner, hvor tidlige markører (dvs. efter den første dosis) kan være mindre informative om den samlede immunogenicitet og vaccineeffektivitet.

55 Valneva, 2018. Valneva tildelt FDA Fast Track-betegnelse for Chikungunya-vaccinekandidat.

56 FDA, 2019. FDA's briefingdokument: Møde i det rådgivende udvalg for vacciner og relaterede biologiske produkter.

57 Kyriakidis m.fl., 2021. SARS-CoV-2-vaccinestrategier: en omfattende gennemgang af fase 3-kandidater. npj Vaccines 6,28.

Machine Translated by Google

Forudsætning #4: Global kapacitet til hurtig fremstilling og validering af eksperimentelle vacciner

Evnen til hurtigt at fremstille og validere den første batch af eksperimentelle vacciner, der er egnede til human brug, er afgørende for at opnå 100-dages aspirationstiden. Tidslinjen for at gøre dette er platformafhængig, men disse aktiviteter bør kunne opnås inden for 5 uger for mRNA-vacciner. Optimering af fremstillingsprocesser til hurtig initial produktion og efterfølgende skalering, klargøring af råmaterialer af kommerciel kvalitet og udvikling af klare procedurer og tjeklister til hurtig tilpasning af eksisterende processer til et nyt patogen kan alt sammen opnås forud for et udbrud.

For at opnå dette for en række forskellige hurtige reaktionsplatforme ville det kræve global implementering af en række tekniske innovationer, der muliggør større standardisering og gradvise tidsbesparelser.
Dette ville omfatte initiativer til **standardisering**

produktionsfaciliteter og -systemer gennem global brug af standardiserede, udskiftelige dele for at reducere kompleksiteten af forsyningskæder og implementering af 'plug-and-play' kvalitetsstyringssystemer (QMS) til hurtig teknologioverførsel mellem produktionssteder. Global standardisering kunne fremmes.

ved at gøre finansiering af nye faciliteter afhængig af deres vedtagelse af aftalte globale standarder, herunder for frigivelsesanalyser. Det ville også omfatte initiativer til at fremme **brugen af kontinuerlige produktionsrum ,** som reducerer faciliteternes fodaftryk og omkostninger og øger den samlede produktivitet, hvilket resulterer i mere overkommelige vacciner. Kontinuerlige produktionsrum vedligeholdes også lettere som 'varme' faciliteter i perioder mellem pandemier. Derudover fokuseres initiativer på bredere anvendelse af nye **produktionsinnovationer.**

kunne yderligere optimere påfyldnings- og efterbehandlingsprocesser – for eksempel brugen af specielle hætteglasbelægninger, der muliggør hurtigere bevægelse af hætteglas gennem maskiner uden brud, eller mere udbredt brug af flerdosisposer for at øge kapaciteten og reducere den samlede ressourceudnyttelse.

Mens produktionsoptimering er afgørende for hastighed, især inden for de første 100 dage, er produktionsskala lige så vigtig for den langsigtede indsats. Beredskab til at sikre skaleringskapacitet kan opnås ved at opretholde et **globalt netværk af 'varme' produktionsfaciliteter og reserveret kapacitet til flere forskellige platforme ,** som kan aktiveres inden for dage eller uger for at producere vacciner som reaktion på et udbrud. Dette ville kræve finansiering af oprettelse og vedligeholdelse af et globalt netværk af faciliteter, der dækker flere forskellige platforme, herunder mRNA'er, virale vektorvacciner og proteinvacciner, hvilket ikke kun sikrer kapacitetsberedskab, men også, afgørende, af kvalificerede og erfarne talenter og evner.

Dette kan også kræve incitamenter og aftaler, der fremmer hurtig teknologioverførselsprotokoller med forenklede processer, forudforberedte dossierer og effektive partnerskaber med kontraktudviklings- og produktionsorganisationer (CDMO'er).

Bred geografisk diversitet ville være en kritisk succesfaktor for det globale netværk og ville kræve betydelige investeringer i etablering af nye produktionsfaciliteter i lavindkomstregioner, der traditionelt mangler vaccineproduktionskapacitet. Moderna har for nylig underskrevet et memorandum of understanding med Republikken Kenyas regering om at bygge et topmoderne mRNA-anlæg i landet med det mål at producere op til 500 millioner doser vacciner hvert år58. Andre lignende initiativer er i gang, især på det afrikanske kontinent, som indtil 2021 importerede 99% af sine vacciner59.

Yderligere initiativer, der kan forbedre robustheden af globale forsyningskæder, vil være nødvendige. Disse omfatter forbedret modellering og prognoser, fjernelse af import-/eksportkontroller og udvidelse af produktions- og hamstringskapacitet (herunder kølekædekapacitet til distribution).

58 Moderna, 2022. Moderna annoncerer aftalememorandum med Republikken Kenyas regering om etablering af sin første MRNA-produktion. Anlæg i Afrika.

59 Nature, 2022. Afrika bringer vaccineproduktion hjem.

Machine Translated by Google

Nuværende begrænsninger: Etablering af nye produktionssteder, overførsel af teknologi og indgåelse af kontrakter med CDMO'er er komplekst, tidskrævende og dyrt og kræver engagement på tværs af en bred vifte af forskellige interessenter. Dette er et område, hvor offentlig-private partnerskaber bør fremmes. På globalt plan forværres disse udfordringer dog yderligere af politiske, juridiske og logistiske hindringer, der skal overvindes. For eksempel er der behov for nye politiske mekanismer for at muliggøre effektiv forvaltning af intellektuel ejendom (IP) under et udbrud for at reducere barrierer for kortsigtet lokal forvaltning.

og regional produktion af vacciner, især i lavindkomstområder, samtidig med at det sikres, at kommercielle udviklere bevarer passende incitamenter til langsigtede investeringer i innovative vacciner. Politiske og

Logistiske hindringer, der påvirker forsyningskædens beredskab, vil sandsynligvis også manifestere sig i situationer, hvor der er stigende efterspørgsel efter forbrugsvarer, for eksempel under et udbrud, når nationale interesser har størst sandsynlighed for at sejre.

Forudsætning #5: Globale kapaciteter til tidlig karakterisering af patogener og udbrud

Tidlig karakterisering af et patogen og et udbrud er afgørende for hurtig igangsættelse af vaccineudvikling, både for at identificere de typer individer, der har den højeste risiko for at blive smittet, så strategier til tilmelding til forsøg kan udvikles, og for at informere om fordele og risici, som regulatoriske beslutninger kan baseres på. Udbrudsovervågning og sygdom

Epidemiologiske kapaciteter skal have global dækning for at sikre, at en tidlig alarmudløser kan udløses, uanset hvor i verden et udbrud opstår.

Aktiv, kontinuerlig global overvågning af infektioner og lokalisering af smitsom forekomst for at muliggøre

Hurtigere alarmudløsninger kan opnås ved at bygge videre på lokale epidemiologiske netværk og partnerskaber i regioner, der overvåger virusstammer og zoonosehændelser. En styrkelse af regionale centres kapaciteter kan føre til både: i) forbedret videnskabelig forståelse, for eksempel gennem brug af kontinuerlig mutationsanalyse af virusarter, der vides at inficere mennesker, samt vira fra spillover-hændelser; og ii) bedre sporing af spredningen af patogener i realtid ved hjælp af data verificeret af "på stedet"-bidragsydere – for eksempel gennem specialiserede platforme, der gør det muligt for enkeltpersoner at rapportere tilfælde via mobilteknologi. Overvågningsnetværk ville ideelt set alle vedtage et sæt **globale aftaler om sekvensdeling,** standardiserede sekventeringsprotokoller og realtidslagringssystemer, der opretholder de nationale regeringers uafhængighed, samtidig med at de fremmer tillid og pålidelighed i overvågningsrapporter.

Eksisterende overvågningskapaciteter spillede en afgørende rolle i overvågningen af udviklingen af COVID-19-pandemien. For eksempel identificerede forskere ved Botswana-Harvard AIDS Institute Partnership Omicron-varianten hos fire internationale rejsende til

Botswana, hurtig underretning til WHO og dermed sætte lande og regionale organisationer i stand til at reagere hurtigt på spredningen af Omicron-varianten – herunder hurtig igangsættelse af vaccinetilpasningsindsatser60.

Etablering af et globalt overvågningsnetværk ville give en mekanisme til at udløse alarmsignaler for at igangsætte globale vaccineudviklingsindsatser og styre omfanget af indsatsen ved hurtigt at simulere sygdomsparametre gennem avancerede databehandlingsværktøjer. Dette ville kræve international tilpasning af kriterierne **for at udløse en global alarm,** herunder aftale om foruddefinerede tærskler og alarmkategorier. Det ville også kræve udvikling af nye samarbejdsmetoder til hurtigt at undersøge sygdomskarakteristika, herunder fælles **dataindsamlingssystemer ,** der gør det muligt at stille datasæt fra flere kilder til rådighed via et enkelt adgangspunkt; delte **simulerings-, analyse- og behandlingsværktøjer;** og forbedrede **platforme til viden- og informationsdeling.**

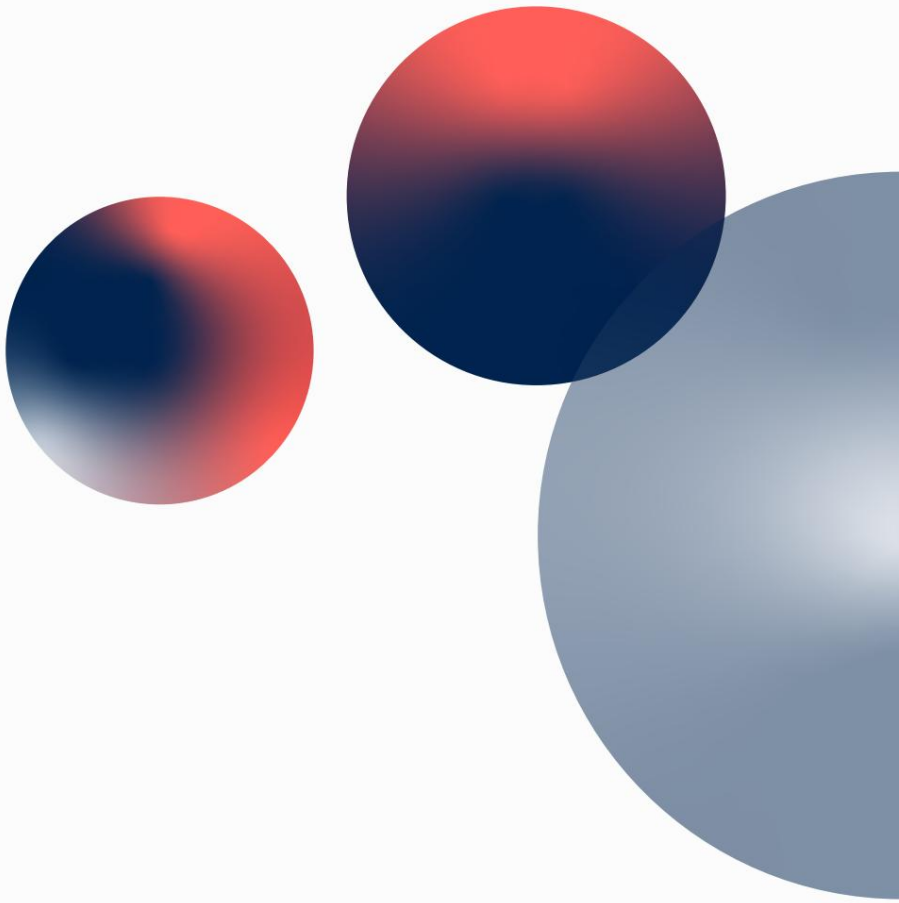
60 WHO, 2022. Botswana og Sydafrika uddyber undersøgelsen af nye Omicron-subvarianter.

Machine Translated by Google

Nuværende begrænsninger: Et succesfuldt globalt netværk til tidlig karakterisering af patogener og udbrud ville kræve etablering af meget lokaliseret ekspertise, processer og infrastruktur i regioner, hvor investeringer i overvågning ikke prioriteres.
Derudover kræver måling af patogentransmission, især for dem med zoonotisk potentiale, overvågning fra menneske til menneske, dyr til menneske og dyr til dyr – ekspertise, der ikke altid er let tilgængelig. Effektiv global overvågning kræver effektivt nationalt, regionalt og globalt tværfagligt samarbejde61, samt politiske og logistiske udfordringer, der skal overvindes. For eksempel ville det være afgørende at sikre, at alarmresponsen er forhøjet.

over nationale interesser for at undgå situationer, hvor nationer undlader at udløse alarmberedskab på grund af frygt for restriktive foranstaltninger, der indføres, såsom ensidige grænselukninger. Effektiv modellering af sygdomskarakterisering vil også kræve en styrkelse af kapaciteten til tværfagligt samarbejde mellem bioinformatikere, forskere, statistikere, epidemiologer, dataloger og udviklere på stedet for at indsamle information om infektioner og udbrud i realtid. Der skal også etableres politikker for databrug og retningslinjer for referencer for at hjælpe individuelle udviklere med at beskytte IP-rettigheder ved at kontrollere adgang til og brug af data og overvåge overholdelse.

Det er vigtigt, at regulerende myndigheder engageres i global overvågning og karakteriseringsindsats for at sikre, at operationelle processer og praksisser etableres baseret på passende vejledning.



61 WHO, 2022. Styrkelse af den globale arkitektur for beredskab, indsats og modstandsdygtighed over for sundhedskriser: Hvidbog til høring, Genève: WHO.

Machine Translated by Google

Fase II: Reaktion

Investering i initiativer for at opnå de ovenfor beskrevne forudsætninger under *beredskabet* før udbruddet fase ville give mulighed for hurtig reaktion i tilfælde af et udbrud. Mens

Ambitionen er at kunne reagere inden for 100 dage efter genkendelse af en pandemisk patogen, men ikke alle situationer kræver, at vaccine udvikles på 100 dage. Udvikling af nødvacciner er per definition en højere risiko end udvikling i perioder mellem pandemier. Når det er sagt, er det vigtigt at sikre, at der ikke tages unødvendige risici, og det er afgørende at forblive videnskabeligt forankret gennem hele vaccineudviklingsprocessen, især med hensyn til sikkerhed og effekt.

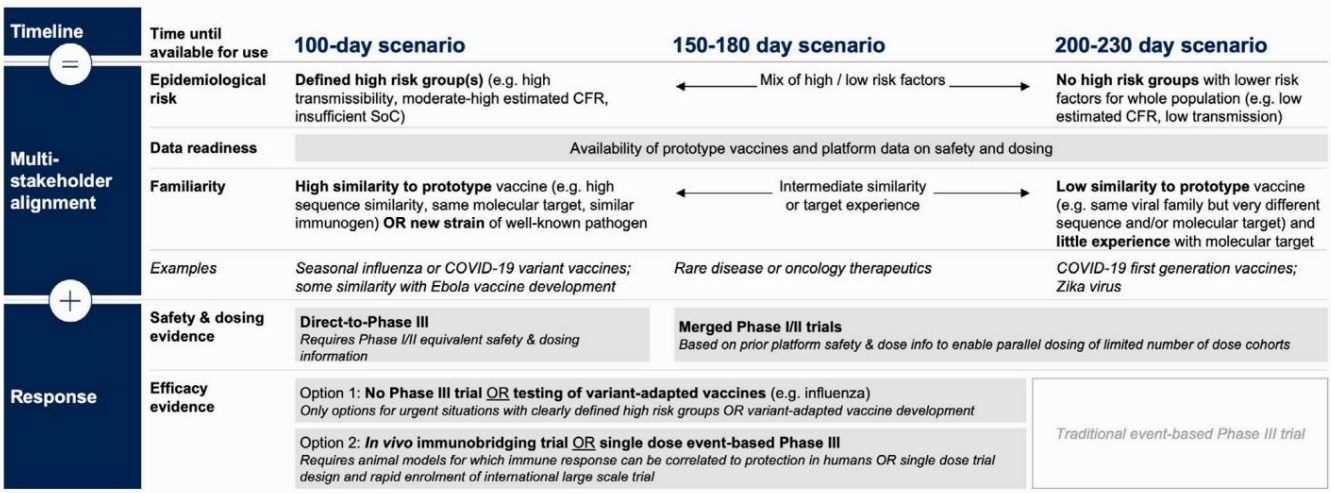
Selv med maksimal beredskab vil længden af en given scenariespecifik reaktionsperiode variere (figur 6) og vil afhænge af flere faktorer, herunder forståelsen af vaccinekandidaternes sikkerheds- og effektprofil på det pågældende tidspunkt og situationens alvor (f.eks. patogenets virulens, sygelighed og dødelighed). Dette vil igen diktere den forventede risiko-benefit-profil i den generelle befolkning versus i specifikke befolkningsgrupper.

i risiko for alvorlig sygdom. Tilsvarende vil muligheden for at udvikle en vaccine afhænge af faktorer som tilgængeligheden af data fra tidligere forskning på en sammenlignelig prototypevaccine, kendskab til patogenet eller dets virusfamilie, tilgængeligheden af tilstrækkelig finansiering og graden af samarbejde mellem partnere.

I praksis understøtter denne forskning og analyse antagelsen om, at vacciner kan være tilgængelige til brug inden for 100 dage til mere end 300 dage efter genkendelse af en pandemisk patogen. I de tidlige stadier af et potentielt alvorligt udbrud, hvor der er begrænsede data om patogenkarakteristika eller epidemiologi tilgængelige, kan det dog betyde spild af værdifuld tid at vente på, at det fulde billede fremkommer. I sådanne tilfælde bør målet om at gøre vacciner tilgængelige inden for 100 dage være "standardmålet", som løbende vil blive revurderet, efterhånden som nye data fremkommer.

Det følgende afsnit beskriver mere detaljeret, hvordan en 100-dages reaktionsvej kan se ud, og diskuterer specifikke scenarier, hvor dette kan eller ikke kan opnås62.

Figur 6: Faktorer, der påvirker hastigheden af vaccineudvikling som reaktion på et udbrud



62 Se bilag IV for en casestudie, der beskriver de forskellige veje til vaccineudvikling, når et udbrud er erklæret.

Machine Translated by Google

Reaktion på et udbrud om 100 dage

Når et udbrud er blevet identificeret, vil reaktionsforløbet forløbe i tre faser: ***i) øjeblikkelig respons*** for at udvikle og fremstille patogenspecifikke vacciner gennem tilpasning af velkendte prototypevaccinekandidater (ca. *30 dage);* ***ii) evidensgenerering*** gennem øjeblikkelig testning i en hurtigt voksende forsøgspopulation (ca. *60 dage);* og ***iii) ansøgning*** om nødgodkendelse til brug i populationer med de højeste risikoprofiler, når immunogeniciteten af den patogenspecifikke vaccine er blevet dokumenteret, men før hændelsesafledt effekt er tilgængelig (ca. *10 dage).* I denne periode er det afgørende, at passende tilgange til udbrudsrespons gennem ikke-farmaceutiske interventioner, og hvor tilgængelige terapeutiske interventioner, anvendes for at kontrollere udbruddet, indtil vaccinerne...

blive tilgængelige.

i) Øjeblikkelig respons (ca. 30 dage)

Som reaktion på en alarmudløsning ville vaccineudviklere straks igangsætte vaccineudviklingen og designe den patogenspecifikke kandidat baseret på eksisterende viden om prototypevacciner udviklet til den samme virusfamilie og hurtige responsplatforme.
I en situation, hvor en prototypevaccinekandidat allerede findes for patogenet, kan designet af den nye vaccine muligvis opnås inden for 2 dage. Parallelt hermed vil udviklingen af immunoassays, herunder multiplex-immunoassays, blive initieret gennem internationale netværk af assaycentre og globale serumindsamlingsnetværk.

Under ideelle forhold kunne dette opnås på 5 uger.
Sideløbende ville fremstillingen af indledende og store kliniske batcher blive påbegyndt baseret på tidligere produktionserfaringer med platformen.
Med tilstrækkelig forudgående erfaring med platformen kan dette opnås på 5-7 uger.

I mellemtiden vil information vedrørende udbruddet og patogenet løbende udvikle sig, især i de tidlige stadier af et udbrud. Tidlig og løbende karakterisering af patogener og udbrud gennem koordinerede aktiviteter fra centrale interessenter fra berørte lande, udviklere, regulatorer, politikere, normative organer, institutioner og finansieringskilder vil omfatte: bekræftelse af transmission

metode og rate; estimering af dødeligheden for tilfælde (CFR) og bestemmelse af højrisikogrupper baseret på initiale tilfælde; afklaring af omfanget og placeringen af det initiale udbrud og risikoen for potentiel global spredning; kortlægning af tilgængelig sundhedsinfrastruktur (f.eks. netværk af kliniske forsøg) for at forstå huller og sikre en hurtigere respons; bestemmelse af risiko-benefit-vurdering og tilpasning til passende udviklingsstier; levering af lovgivningsmæssig vejledning om ikke-vaccineudviklingsindsatser (f.eks. assayudvikling).

En række innovationer og tilgange identificeret fra forskningsarbejdet kan muliggøre udvikling og fremstilling af indledende kliniske batcher af

patogenspecifikke vaccinekandidater inden for 30 dage.

Tidspunktet for første forsøg på mennesker kunne være

betydeligt fremskyndet ved **at fjerne prækliniske studier fra den kritiske vej** og udføre "first-in-human"-studier parallelt med studier af toksikologi og vævsdistribution. Dette kunne opnås ved at bruge eksisterende understøttende evidens genereret gennem prototypisk vaccineforskning og -udvikling og tidligere brug af hurtigresponsplatformen. Samtidig kunne flaskehalse i assayoptimeringen minimeres ved hurtig tilpasning af eksisterende multiplex-assays udviklet til virusfamilier til det specifikke nye patogen ved hjælp af validerede tilpasningsprotokoller.

Machine Translated by Google

Igangsættelse af klinisk og kommerciel produktion i risikozonen for de første kliniske batcher og som forberedelse til udrulning efter godkendelse ville kræve aktivering af CDMO-kontrakter og produktionsenheder globalt som forberedelse til en ligelig implementering. Dette ville kræve, at GMP-beredskab og teknologioverførselsaktiviteter påbegyndes umiddelbart efter kandidatudvælgelse, herunder udvikling af passende frigivelsesanalyser.
Parallel udførelse af disse fremstillingstrin kan spare cirka 2 måneder i den samlede vaccineudviklingsproces. Derudover kan masseproduktionen af vacciner accelereres ved at udvide nødproduktionskapaciteten gennem hurtig teknologioverførsel til 'varme' faciliteter. Dette ville kræve aktivering af forududviklede operationelle planer for pandemivaccinerespons og ville involvere hurtig genanvendelse af aktive produktionsfaciliteter i henhold til forud aftalte vilkår og betingelser.

Dette kan forkorte den samlede tidsramme med 1-2 uger.

For at sikre global tilgængelighed kunne decentraliserede modulære enheder til fremstilling og kliniske forsøg implementeres. For at minimere implementeringstiden, især i lande og regioner med begrænset infrastruktur til fremstilling eller kliniske forsøg, kunne disse enheder stationeres på vanskeligt tilgængelige og underrepræsenterede steder i perioder mellem pandemier. For eksempel er mRNA-printere bærbare automatiserede produktionsenheder til mRNA-vacciner, der er muliggjort af den relativt simple biokemiske proces til produktion af RNA-molekyler. Disse printere er i stand til at producere over 100.000 vaccinedoser i løbet af et par uger og kan derfor hurtigt sendes til fjerntliggende steder for at betjene de lokale og regionale befolkninger. De ville også muliggøre hurtig optimering af mRNA-vaccinekandidater, for eksempel i tilfælde af en stammeændring eller for at forbedre egenskaber som termostabilitet eller potens. Det er vigtigt at bemærke, at decentral implementering til støtte for udvikling og produktion af en

For et specifikt vaccineprodukt skulle disse modulære enheder fungere med standardiserede kliniske forsøgsprotokoller for at muliggøre pooling af kliniske data og/eller som en del af en skaleret fremstillingsproces for at sikre produktets ensartethed.

Vaccineudviklingsveje og beslutningspunkter kan kræve hyppig justering, efterhånden som der fremkommer mere og mere præcis information om udbruddet og patogenet.
Forprogrammerede CFR- og benefit-risk-modeller, der bruger beregningsalgoritmer, som pålideligt ekstrapolerer dødeligheden baseret på flere parametre, kan bruges til at understøtte hurtig bestemmelse og justering af benefit-risk-profiler for specifikke populationer og tilhørende vaccineudviklingsveje og beslutningspunkter.

Adskillige udfordringer kan påvirke evnen til at udvikle og fremstille indledende kliniske batcher af patogenspecifikke vaccinekandidater inden for 30 dage.
Hurtig antigenidentifikation er ikke altid mulig, især for virusfamilier, hvor værtsmålet er uklart. Der er faktisk sandsynlighed for, at ikke alle fremtidige pandemifremkaldende patogener let vil blive målrettet af vacciner, som det fremgår af de hidtidige erfaringer med HIV. Derudover er pålidelig serum ikke altid tilgængeligt for at muliggøre hurtig og højkvalitets assayudvikling. Når det kommer til fremstilling, vil hastigheden afhænge af den valgte platform63; evnen til at aktivere 'varme' faciliteter og udføre hurtig teknologioverførsel af patogenspecifikke processer; og evnen til at finde råmaterialer og forbrugsvarer fra eksisterende lagre eller pandemiforsyningskæder og udføre yderligere procesudvikling for at optimere outputtet for udbrudspatogenet.
Endelig, selvom beregningsmodeller blev brugt til at bygge benefit-risk-modeller under COVID-19-pandemien, er det vigtigt at anerkende deres afhængighed af komplekse antagelser for modellering af CFR, hvilket kan påvirke pålideligheden af deres output betydeligt.

63 Se figur 5

Machine Translated by Google

ii) Fremskaffelse af bevismateriale (ca. 60 dage)

Når de første kliniske batcher er blevet fremstillede, ville vaccineudviklere bygge på eksisterende klinisk evidens om sikkerhed og dosering fra tidligere genererede prototypevacciner og hurtigresponsplatforme for at udvælge en eller to doser til klinisk afprøvning i en voksende forsøgspopulation.

Parallelt hermed vil der blive udført ikke-kliniske studier for at sammenligne immunresponset og beskyttelsesniveauerne observeret i dyremodeller med data hos mennesker.

Designet af det kliniske forsøg vil afhænge af udbrudsscenariet. Et event-drevet studie kan være muligt i en pandemisituation, hvis der er en tilstrækkelig stor tilgængelig forsøgspopulation, hvorimod et klinisk immunobrobrugningsstudie kan anvendes, hvis der er tilstrækkelig evidens for korrelation. mellem ikke-menneskelige og menneskelige immunresponser. Hvor der allerede findes en prototypevaccine mod udbruddets patogen, kan testning af varianttilpassede vacciner ved hjælp af præetablerede dyremodeller og små forsøg på mennesker være tilstrækkeligt, som det er vist for COVID-19. Under visse omstændigheder, for eksempel hvor tilgængelig klinisk evidens indikerer en høj potentiel fordel for højrisikogrupper, kan yderligere undersøgelser til støtte for nødgodkendelse anses for ikke nødvendige, på samme måde som sæsonbestemte influenzavacciner godkendes i øjeblikket. Enhver af disse tilgange kan give resultater på så lidt som 8 uger for en enkeltdosisvaccine, inklusive foreløbige sikkerhedsvurderinger, hvis forholdene er gunstige, og driftsledelsen er yderst kompetent.

En række innovationer og tilgange identificeret fra forskningsarbejdet kunne muliggøre bevisgenerering inden for 60 dage.

En **effektiv vaccine med én dosis** kan fremskynde vaccineudviklingen betydeligt ved at eliminere behovet for et tidsinterval mellem doserne.

Alternativt kunne evnen til at ekstrapolere et immunrespons efter den første dosis af en flerdosisvaccine til efterfølgende doser i regimet baseret på **tidlige biomarkører for robust immunrespons** give en lignende grad af acceleration.

Enkeltdosisvacciner tilbyder dog også yderligere fordele for fremstilling og distribution, især i fjerntliggende regioner med begrænset sundhedsinfrastruktur.

Afhængigt af udbrudsscenariet kan en række studiedesigns anvendes til klinisk afprøvning af patogenspecifikke vaccinekandidater. I betragtning af den høje grad af risiko forbundet med udvikling af nødvacciner, ville det i mange tilfælde være vigtigt at fremme den samtidige evaluering af flere forskellige kandidater, der er målrettet mod en række forskellige immunogener på tværs af en række hurtige responsplatforme, samtidig med at man forventer et betydeligt niveau af frafald på grund af kandidatsvigt eller aktiv vaccination.

nedselektion. Muligheden for at udføre **hurtige effektvurderinger af flere vacciner og doseringsregimer gennem innovative forsøgsdesigns, herunder fusionerede, adaptive og platformsforsøg,** ville muliggøre hurtig sammenligning på tværs af vaccinekandidater og samtidig reducere behovet for store placebogrupper.

Derudover ville et tidligt fokus på at identificere og teste vaccinekandidater i højrisikogrupper, herunder i lavindkomstgrupper, kombineret med at skræddersy evidenskrav i henhold til udbruds- og befolkningsspecifikke fordel-risikoprofiler muliggøre brugen af begrænsede effektdata til at understøtte en hurtig indledende udrulning.

Machine Translated by Google

Afhængigt af tilgængelig ikke-menneskelig og human evidens kan **kliniske immunobrobrugningsstudier** bruges til at fremskynde udviklingstidslinjerne ved at generere evidens for effekt af en ny vaccinekandidat baseret på en robust sammenhæng mellem det beskyttende immunrespons set hos dyr og klinisk immunogenicitet (eller 'prædiktorer for effekt') mellem ikke-menneskelige og humane immunresponser, i stedet for et klinisk vaccineeffektforsøg. Afhængigt af vaccinekandidatens fordel-risiko-profil og udbruddet kan **undersøgelser af kontrollerede humane infektionsmodeller (CHIM)** desuden potentielt bruges til at fremskynde genereringen af evidens for sikkerhed og effekt, samt give muligheder for karakterisering af patogener og udbrud. Imidlertid er den tid, det tager

til udvikling af passende og relevante modeller for menneskelige udfordringer ville skulle reduceres betydeligt, for at disse modeller meningsfuldt kan accelerere evidensgenerering.

Udover implementering af digitale teknologier til indsamling og overvågning af data i realtid for at fremskynde udførelsen af kliniske forsøg, kan innovative digitale tilgange også bruges til at understøtte hurtig evidensgenerering, især i tilfælde hvor der er lav tilgængelighed af forsøgspersoner til kliniske forsøg. For eksempel kan brugen af **digitale tvillinger,** dvs. omfattende, longitudinelle kliniske journaler oprettet ved hjælp af baseline-data indsamlet fra en forsøgsperson, før de modtager deres første dosis, potentielt bruges til at understøtte sikkerheds- og effektforsøg ved at evaluere vaccinekandidater ved hjælp af virtuelle kontrolarme i stedet for frivillige eller ved at modellere virkningerne af adfærdstilpasning.

Adskillige udfordringer kan true evnen til at fremskaffe tilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning til at understøtte nødgodkendelse inden for 60 dage.
Der er beviser for, at immunresponset på nogle enkeltdosisvacciner falder kraftigt over tid, og der er derfor behov for mere forskning for at forstå de omstændigheder, under hvilke enkeltdosisvacciner sandsynligvis vil være effektive nok til at forebygge eller stoppe en pandemi, hvis de anvendes tidligt nok.

Implementering af innovative kliniske forsøgsdesigns kan også præsentere adskillige udfordringer. For eksempel kan sammenlagte kliniske forsøgsdesigns opfattes som højere risikable af nogle udviklere på grund af fjernelse af midlertidige kontrolpunkter, hvor udviklingen normalt ville blive sat på pause, hvis visse kriterier ikke var opfyldt.
Adaptive forsøgsdesigns kan præsentere en række udfordringer, herunder rekruttering af tilstrækkeligt mange egnede forsøgspersoner, når der sker tilpasninger; risiko for udvælgelsesbias på grund af tilpasninger inden for foruddefinerede kohorter; og sandsynlighed for forsinkelser som følge af behovet for mere kompleks regulatorisk vejledning og godkendelser fra etiske komitéer til design og planlægning af adaptive forsøg. Platformforsøg kan også have udfordringer med at sikre deltagelse af kommercielle udviklere på grund af risikoen for, at direkte sammenligning af deres vaccinekandidater med deres egne.

Konkurrenter kan have en negativ indflydelse på den kommercielle værdiproposition for deres potentielle fremtidige produktportefølje. Samtidig er brugen af immunobrobrugningsstudier ofte begrænset af mangel på robuste biomarkører for immunrespons og den begrænsede anvendelighed af beskyttelseskorrelater fra patienter, der er kommet sig over infektion, eller fra dyremodeller til

informere om vaccineudvikling.

Machine Translated by Google

Derudover præsenterer brugen af CHIM-studier adskillige udfordringer, og den tid, det tager at udvikle passende og relevante modeller for menneskelig belastning, skal reduceres betydeligt for at disse modeller meningsfuldt kan accelerere evidensgenerering. Endnu vigtigere er det, at CHIM-studier kan være forbundet med en ikke ubetydelig risiko for menneskers liv og velbefindende, når en sygdom forårsaget af et nyt patogen er dårligt forstået, for eksempel risikoen for skade fra underdæmpet belastning i en situation, hvor redningsmedicin sandsynligvis ikke er tilgængelig. Brugen af disse tilgange vil derfor kræve gennemsigtighed i kommunikationen af risici til potentielle studiedeltagere og i opbygningen og opretholdelsen af offentlighedens tillid til videnskabelige metoder og vaccineintervention. Endelig er brugen af digitale tvillinger til klinisk udvikling et nyt område, der vil kræve et betydeligt arbejde for at etablere lovgivningsmæssig accept af data genereret gennem disse tilgange, mens replikering af biomarkører fra et rigtigt menneske gennem disse tilgange også rejser komplekse etiske spørgsmål, der stadig skal behandles.

iii) Indlevering (ca. 10 dage)

Når tilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og immunogenicitet er blevet genereret og samlet, vil de regulerende myndigheder træffe en endelig beslutning om, hvorvidt der skal gives godkendelse til initial brug i populationer med de højeste risikoprofiler. Denne beslutning vil være baseret på løbende gennemgange af klinisk evidens foretaget af de regulerende myndigheder, muliggjort af datadeling i realtid, og denne endelige gennemgang af resterende kritiske sti-oplysninger, herunder produktmærkning og fastlæggelse af forpligtelser til yderligere datalevering fra udvikleren, kan afsluttes inden for en uge, forudsat at passende infrastruktur og ressourceniveauer er på plads. Parallelt vil data fra den første Kommercielle batcher ville blive gennemgået og klar til frigivelse på det tidspunkt, hvor der gives nødgodkendelse.

En række innovationer og tilgange, der er identificeret fra denne forskningsøvelse, kan muliggøre hurtig regulatorisk gennemgang og godkendelse. Effektiv implementering af disse tilgange under et udbrud vil være betinget af forudgående etablering og/eller
eller ændring af regulatoriske praksisser og -forløb i løbet af præ-udbruds-PARATHEDSfasen i det nye udviklingsparadigme, og hvis det er fuldt optimeret, kan det fremskynde tidslinjen for REAKTIONSfasen med cirka 1 måned.

Førstegangsgodkendelse af vaccine inden for 100 dage efter et nyt udbrud ville anvende en passende **foruddefineret benefit-risk-nødgodkendelsesproces** baseret på udbruddets art og patogenet. Dette ville være baseret på, at regulerende myndigheder har etableret et sæt nødgodkendelsesprocedurer og krav under forskellige benefit-risk-scenarier med foruddefinerede acceptable forsøgsdesigns og endepunkter for at muliggøre hurtig førstegangsgodkendelse i højrisikogrupper.

Fremskyndede godkendelsesforløb baseret på foreløbige data og et mindre antal påløbne sager kunne være muligt i visse situationer, forudsat at tilstrækkelige sikkerhedsdata var tilgængelige, for eksempel en forhåndsgodkendt **Masterfile af sikkerhedsdata for ikke-variable platforme og/eller vaccinekomponenter.** Derudover kunne mekanismer, der tillader **udrulning af vacciner i samtykkende populationer** på grundlag af tilstrækkelige sikkerhedsdata, bruges til at fremskynde vaccinetilgængeligheden til brug i samtykkende målpopulationer, mens kontrollerede effektstudier fortsætter, og andre faktiske dataindsamlingsstudier iværksættes for at bekræfte effektiviteten og muliggøre efterfølgende bredere implementering.

Machine Translated by Google

Hurtig regulatorisk gennemgang og godkendelse vil være baseret på **kontinuerlig kommunikation mellem udviklere og regulatorer,** udnyttelse af effektive relationer med både regulatoriske myndigheder i de berørte lande og med strenge regulatoriske myndigheder samt brug af digitale værktøjer og teknologi til at muliggøre deling og gennemgang af data i realtid og optimerede feedbackcyklusser. Hurtig global reaktion ville også muliggøres ved at **have tilpassede krav mellem regulerende myndigheder** og tilgængeligheden af forhåndsgodkendte kliniske forsøgsdesigns og kliniske forsøgsprotokolskabeloner, der hurtigt kan tilpasses af udviklere. Dette ville blive muligt gennem harmoniserede definitioner af datakrav på tværs af forskellige regulerende myndigheder og aftaler med udviklere, der muliggør informationsdeling mellem regulerende myndigheder.

Der er adskillige udfordringer forbundet med at opnå en så hurtig regulatorisk gennemgang og godkendelse af nødvacciner. Der er adskillige potentielle pandemiske scenarier, og selvom foruddefinerede fordele-risiko-godkendelsesveje for nødvacciner kan være

Da det er fastsat for en række af disse, vil det ikke være muligt at håndtere alle mulige scenarier. Desuden kan vurderinger af fordele og risici variere fra land til land, hvilket giver udfordringer med hensyn til tilpasning af etiske rammer og parametre samt evidenskrav for godkendelse. Derudover vil accelererede godkendelsesprocesser kræve betydelige investeringer i at opbygge og opretholde offentlig tillid for at mindske risikoen for vaccine-tøven, som kan opstå på baggrund af potentielle sikkerhedsproblemer eller i tilfælde af manglende opfyldelse af effektforventningerne efter den første godkendelse eller udrulning i samtykkende befolkningsgrupper. Endelig er det vigtigt at bemærke, at meget få, om nogen, regulerende myndigheder sandsynligvis vil have ressourcerne til at engagere sig langsigtet og løbende med flere forskellige udviklere og med andre myndigheder på tværs af forskellige geografiske områder, hvilket sætter begrænsninger på hastigheden af regulatorisk gennemgang og godkendelse, især i situationer, der oprindeligt anses for at være lave. hastende.

Machine Translated by Google

Fase III: Udrulning og gennemgang

Vacciner, der modtager en initial godkendelse til brug i nødstilfælde, vil blive udrullet til specifikke populationer, for hvilke de regulerende myndigheder har fastslået en positiv risiko-benefit-profil baseret på indledende klinisk evidens, herunder sikkerhedsdata for platformen. Parallelt med den indledende udrulning vil evidens fortsat blive akkumuleret gennem løbende kliniske forsøg og iværksættelse af nye studier for at understøtte trinvis godkendelse til brug i bredere populationer og grupper med lavere risiko over tid. På dette tidspunkt vil fremstillings- og produktionskapacitet sandsynligvis være den hastighedsbegrænsende faktor for at imødekomme den indledende, potentielt hurtigt voksende, efterspørgsel. Efterhånden som antallet af vaccinerede individer steg, vil **indsamling af observationsdata om effektivitet fra den virkelige verden** gennem forskellige mekanismer, herunder forudbestemte nationale kliniske forsøgs- og frivilligregistre, gøre det muligt at overvåge vaccinernes ydeevne.

i forbindelse med udviklingen af udbruddet og langsigtede spørgsmål om sikkerhed og effektivitet, der skal besvares.

Løbende vurdering af effektivitet og sikkerhed efter den første godkendelse ville give den detaljerede dokumentation, der er nødvendig for at informere og forbedre fremtidig vaccineanvendelse (f.eks. udvidelse af brugen til grupper med lavere risiko og optimering af doseringsintervaller for flerdosisregimer). Dette ville gøre det muligt for centrale interessenter, herunder vaccineudviklere, regulerende myndigheder, regeringer, internationale institutioner og beslutningstagere, at arbejde sammen om at definere vejene til fuld godkendelse. Kritiske innovationer og tilgange identificeret fra forskningsarbejdet kunne muliggøre effektiv parallel udrulning og gennemgang af vacciner.

For at kunne give en første nødtilladelse ville tilsynsmyndighederne kræve forsikringer om, at der foreligger omfattende dokumentation efter tilladelsen

Der vil blive udført aktiviteter for at understøtte fuld godkendelse. Brugen af prædefinerede standarder for studier efter godkendelse med klar vejledning om krav til sikkerhedsstudier efter godkendelse (PASS) og effektivitetsstudier (PAES), der er knyttet til harmoniserede forsøgsdesign, vil hjælpe udviklere og regulatorer med at sikre både effektiv og robust forsøgsopsætning under et udbrud. Behovet for harmonisering er især vigtigt for PASS, som typisk er meget variable i design og kvalitet på grund af anvendelsen af ikke-standardiserede metoder. For kommercielle udviklere vil dette kræve justering og opfyldelse af både markedsføringsmål og videnskabelige mål samt sikring af passende ressourceallokering, hvilket kan give udfordringer for udviklere, der søger at maksimere den kommercielle værdiproposition for et potentielt fremtidigt produkt. Da de fleste overvågningsstudier efter godkendelse traditionelt er blevet udført i højereindkomstlande (hvor innovative vacciner normalt har modtaget den første godkendelse), er der desuden fortsat et betydeligt hul i kapaciteter og infrastruktur til generering af evidens efter godkendelse i lavindkomstregioner.

Efter en indledende streng regulatorisk godkendelse har WHO EUL-processen, der blev fuldt implementeret under COVID-19-pandemien, vist sig at være særligt succesfuld som en anerkendelses- og tillidsprocedure, der muliggør udrulning af vacciner i mange lande verden over. En gennemgang af nødlovgivning eller behovet for nødlovgivning i lande, der ikke kunne acceptere WHO EUL, kunne muliggøre en endnu bredere implementering i lande. Nødlovgivning kunne også evalueres og tilpasses for at sikre, at andre anerkendelses- og tillidsprocedurer kan anvendes i tilfælde af, at et udbrud er mere regionalt, og hvor en WHO EUL-proces muligvis ikke aktiveres.

Machine Translated by Google

Hurtig udrulning af vacciner ville sandsynligvis nødvendiggøre brugen af **rullende holdbarhedsgennemgange ,** hvorved den første godkendelse ville blive givet uden omfattende stabilitetsdata, som efterfølgende ville blive genereret parallelt med den første udrulning. Producenter vil være forpligtet til at angive 'fremstillingsdato' i stedet for 'udløbsdato', mens holdbarhedsgennemgangen finder sted. Løbende holdbarhedsgennemgange vil være baseret på tidligere viden om forventet holdbarhed opnået ved tidligere brug af platformen og for prototypevacciner, mens nøjagtig sporing af batcher vil være nødvendig for at sikre, at opdateringer eller tilbagekaldelser baseret på nye data vedrørende effekten af ændringer i geografi, opbevaring eller klimatiske forhold på produktstabilitet – og dermed holdbarhed – kan implementeres. Brug af stregkoder til mærkning vil muliggøre elektronisk opdatering af holdbarhedsdata uden konsekvenser for eksisterende mærkning og emballering. Løbende holdbarhedsvurderinger ville også kræve klar kommunikation med offentligheden og slutbrugerne om fordele og potentielle risici for ikke at underminere tilliden til vacciner.

Endelig fortsat brug af den **rullende evalueringsproces** ud over den indledende godkendelse ville muliggøre en hurtigere gennemgang af nye data frem mod fuld godkendelse. Dette ville kræve forudgående investeringer i infrastruktur, digitalisering og procesudvikling, især i lavindkomstlande. Det ville også kræve løbende forpligtelser fra udviklere til at frigive oplysninger, der kan være kommercielt følsomme, sammen med fortsatte yderligere ressourcer fra regulerende myndigheder, der sandsynligvis også vil håndtere rutinemæssige og udbrudsrelaterede indsendelser.

efterslæb.

Machine Translated by Google

Ud over de første 100 dage

Denne forskningsøvelse fokuserer på det videnskabelige og Teknologiske innovationer inden for vaccineudvikling er nødvendige for at opnå en hurtig reaktion på et udbrud. Det, der sker, når vacciner er udviklet, er naturligvis afgørende for at nå det endelige mål om at stoppe eller forhindre en pandemi.

Parathed til at fremstille vacciner i stor skala omkring verden, og planer for deres indkøb, distribution og administration ned til sidste mil, er afgørende. For at det kan ske så hurtigt som muligt, skal mange forberedende aktiviteter starte i de første 100 dage samtidig med vaccineudvikling og -testning. Forudsætningerne for dette omfatter tilgængeligheden af forudbestemt finansiering til vaccineindkøb på dag ét af et potentielt pandemiudbrud og styrket global produktionskapacitet og implementeringskapacitet i landet.

En artikel64 fra Center for Global Development (CGD) noterer sig det eksisterende landskab af produktionskapaciteter til medicinske modforanstaltninger (MCM) og trækker på erfaringerne fra den nuværende COVID-19-pandemirespons for at foreslå otte handlingsområder sammen med kortsigtede anbefalinger til det globale samfund for både at forberede og reagere på fremtidige pandemiske risici. Anbefalingerne i CGD-rapporten omfatter udvikling af en vision og køreplan for at bremse eller stoppe spredningen af patogener ved at: **(1) implementere MCM hurtigt** (dvs. inden for 100-200 dage efter identifikation af en pandemisk trussel); (2) sikre **bedre synlighed af produktionskapacitet** og -behov; (3) oprette en **Advance Commitment Facility ,** der frigiver day-zero-finansiering til at kickstarte forskning og udvikling samt global og regional MCM-produktion; (4) sikre, at **forskning og udviklingsinvesteringer letter global adgang og distribueret produktion;** (5) udtænke strategier til **at opretholde efterspørgslen efter MCM i perioder mellem pandemier** med fordele for kampen mod nuværende infektionssygdomme; (6) udvide **reguleringskapacitet og harmonisering;** (7) etablere en 'mission control'-tilgang til **global og regional styring og koordinering;** og (8) støtte **politisk forskning for at vurdere usikkerheder og teste innovationer for**

igangværende MCM-initiativer.

Den 'anden 100-dages mission', der anbefales i CGD-rapporten, bygger på 100-dages-ambitionen om en koordineret strategi, der skal sikre hurtig, retfærdig og storstilet fremstilling og indkøb af medicinske modforanstaltninger til at imødegå pandemirisikoen.

64 Glassman, A., Guzman, J., Kaufman, J. & Yadav, P., 2022. Hurtig og retfærdig adgang til medicinske modforanstaltninger: Lektioner, landskab og anbefalinger på kort sigt, Washington, DC: Center for Global Development.

Machine Translated by Google

En gunstig politik og finansieringskontekst

Mange af udfordringerne ved implementeringen af de videnskabelige og teknologiske innovationer, der er identificeret i denne forskning, vedrører den politiske og finansieringsmæssige arkitektur for beredskab og indsats mod epidemier og pandemier. En række områder, der specifikt vedrører reguleringspolitik, er allerede blevet drøftet i forbindelse med de relevante videnskabelige og teknologiske innovationer.

Teknologiske innovationer, herunder eksempler på regulatorisk samarbejde og pragmatisme under COVID-19-pandemien, som muliggjorde samtidig gennemførelse af prækliniske og humane forsøg baseret på tidligere data genereret fra den samme teknologiplatform, klar formulering af kriterier for sikkerhed og effekt, anvendelse af ikke-traditionelle forsøgsdesign og løbende gennemgang af regulatoriske dossierer. Som forberedelse til den næste pandemi kan yderligere innovationer omfatte relativt enkle ændringer såsom en detaljeret globalt harmoniseret skabelon til regulatoriske dossierer, potentielt baseret på forbedringer af det eksisterende fælles tekniske dokument, og avancerede metoder til vurdering af fordele og risici for at give yderligere vejledning vedrørende de data, der er nødvendige for at understøtte nødgodkendelse eller -godkendelse.

Andre innovationer, der ville være nyttige – såsom vurderingen af den rolle, *som silico* -modellering kan spille i analysen af fordele og risici, oprettelsen af robuste kriterier og tilgange til at godkende vaccinebrug på grundlag af immunogenicitetsdata og aftalen om de omstændigheder, hvorunder dette er berettiget

– præsenterer sværere udfordringer.

Mere generelt afslørede den globale reaktion på COVID-19 den fragmenterede og ukoordinerede karakter af den nuværende globale beredskabs- og indsatsarkitektur for nye infektionssygdomme med potentiale for udbrud, epidemier og pandemier. Manglende koordinering og klarhed over roller; fravær af etablerede mekanismer til finansiering af øget vækst i forskning og udvikling.

og produktion og indkøb i farezonen; og manglen på mekanismer til at muliggøre global adgang til vacciner, diagnostik, behandlinger og kritisk udstyr, har resulteret i betydelige forsinkelser i vaccineproduktionen og meget ulige adgang til vacciner. En accelereret udviklingstidslinje risikerer at gøre disse udfordringer endnu mere betydningsfulde; derfor vil adressering af kritiske politiske og finansieringsmæssige spørgsmål være afgørende for at muliggøre et fungerende, agilt og netværksbaseret globalt økosystem, der er i stand til at opfylde 100-dages-målet.

Samarbejde på tværs af økosystemer, lovgivning og finansiering

En robust global arkitektur for pandemiberedskab og -indsats, der er i stand til at nå 100-dages-målet, vil kræve stærke partnerskaber understøttet af effektive og agile lovgivningsmæssige og forvaltningsmæssige rammer, der letter samarbejde, finansiering og datadeling. De indledende skridt til at nå dette mål skal fokusere på at opnå bedre tilpasning af ressourcer og interessenter på tværs af vaccineudviklingsprocessen for at forbedre koordineringen og muliggøre systemberedskab.

Tilpasning af interessenter, roller og regeringsførelse

Etablering og styrkelse af partnerskaber og en klar definition af roller og ansvar på tværs af det bredere økosystem forud for den næste pandemi vil muliggøre en accelereret udvikling af nødvacciner.

Kritiske elementer i et mere effektivt samarbejde

Beredskabs- og indsatsøkosystemet vil omfatte etablering af en **global aftale om forebyggelse, beredskab og indsats af pandemier65,** herunder en beskrivelse af forvaltning mellem lande for lige adgang; etablering af **klarhed over roller, ansvar og kommunikationsveje**

blandt forskellige interessenter på tværs af økosystemet;

65 WHO, 2021. Verdenssundhedsforsamlingen er enig om at iværksætte en proces for at udvikle en historisk global aftale om forebyggelse, beredskab og indsats mod pandemier.

Machine Translated by Google

kortlægning, **understøttelse og vedligeholdelse af interessentnetværk** på tværs af centrale områder af vaccineudviklingens værdikæde, herunder assayudvikling, generering af klinisk evidens, fremstilling og levering, regulering, indkøb og distribution; og afklaring af færdselsregler og koordineringspunkter på tværs af disse centrale områder ved at identificere indbyrdes afhængigheder og minimere overdragelser.

Præetableret international lovgivning

Der skal indgås faste forpligtelser for at bygge en politisk overbygning for gensidig sikkerhed og for at beskytte de mest sårbare. Regeringer bliver nødt til at hjælpe med at fremme den nødvendige juridiske ramme for at opnå dette, f.eks. gennem den **globale aftale om forebyggelse, beredskab og indsats mod pandemier; styrkelse af de internationale sundhedsregulativer66;** og **etablering af et globalt sundhedsråd67.** Gennem etableringen af nye mekanismer og udviklingen

Af de eksisterende mekanismer skal der træffes forholdsregler for at sikre passende global repræsentation og inklusion fra alle regioner og bidrage til at mindske fragmentering. Det er også afgørende, at disse mekanismer koordineres. og supplerer hinanden for at undgå dobbeltarbejde og øge effektiviteten.

Ramme for risikofinansiering

Mange af de videnskabelige og teknologiske innovationer, der præsenteres i denne rapport, kræver risikofinansiering af produkter og aktiviteter, der måske ikke er relevante på kort til mellemlang sigt, men som skal implementeres forudbestemt for at være forberedt på den næste pandemi. Bæredygtig finansiering i perioder mellem pandemier er nødvendig for at muliggøre de nødvendige **langsigtede investeringer i beredskab,** samt **hurtig finansiering** til øjeblikkelig reaktion på nye udbrud. Sidstnævnte skal omfatte

mekanismer til **finansiering af FoU-indsatsaktiviteter, produktionsaktiviteter "i risikozonen" og forhåndskøbsaftaler** for at fremme FoU og produktion og fremme lige adgang, især for udbrud, der oprindeligt forekommer i lavindkomstgrupper regioner. I tilfælde af et udbrud skal der være gennemsigtige og forudforhandlede udløsende faktorer på plads for at frigive finansiering til øjeblikkelig igangsættelse af aktiviteter, der skal nå 100-dages udviklingsprocessen.

Lige adgang

Fundamentet for enhver effektiv global indsats mod et udbrud afhænger af evnen til at sikre lige adgang ved at muliggøre vaccinetilgængelighed for højrisikogrupper, uafhængigt af placering og betalingsevne. Der kan tages flere skridt for at fremme lige adgang på tværs af en række dimensioner, herunder udvikling og fremstilling af vaccinemålprofiler, økonomiske og markedsmæssige incitamenter og kontraktlige bestemmelser.

Eksempler inkluderer: etablering af **mekanismer og forvaltning til finansiering af lige adgang til vacciner og behandlinger i lavindkomstgrupper** uafhængigt af betalingsevne, herunder specifikke mekanismer til håndtering af IP under et udbrud; sikring af, at F&U-aktiviteter bidrager til at muliggøre adgang **gennem beredskab af platforme, doseringsplaner og faciliteter til udrulning** i lavindkomstregioner; finansiering til **at øge landenes kapacitet til at drive produktionsfaciliteter, kliniske forsøg og overvågning efter godkendelse;** og finansiering til at give **rutinemæssig adgang til diagnostiske og ikke-farmaceutiske interventioner** for at sikre fortsat overvågning, lette udrulning af vacciner og bidrage til at inddæmme og kontrollere udbrud.

Kritiske juridiske og ansvarsmæssige udfordringer, der kan begrænse fair global adgang, skal også afbødes, herunder ved at indføre **ansvars- og skadesløsholdelsesforanstaltninger og foranstaltninger vedrørende skyldfrihed** alle medlemslande for at fremme hurtig global udrulning; etablering af en **global** fond for erstatning for personskader; forudgående aftaler om **barrierefri globale forsyningskæder for vacciner, råvarer og forbrugsvarer;** og indgåelse af **aftaler om global allokering baseret på foruddefinerede kriterier** (f.eks. udbrudssted, tilfælderate osv.).

66 WHO, 2022. Internationale sundhedsregler.

67 WHO, 2022. WHO's generaldirektørs panelbemærkninger ved Gruppen af Venner af Global Sundhed – 25. april 2022.

Machine Translated by Google

Opfordring til handling

At stoppe eller forhindre den næste pandemi, endsige på 100 dage, er ikke noget, som et enkelt land eller en enkelt organisation kan gøre alene. Det vil heller ikke kunne opnås ved blot at finansiere vaccineudviklere og biotekvirksomheder til at fremme innovativt arbejde. Succes vil sandsynligvis kræve fremskridt inden for organisering, styring og finansiering af globale beredskabssystemer samt flere sammenkoblede videnskabeligt guidede samarbejdsindsatser. Det "moonshot"-mål om at lave en vaccine mod en ny pandemisk patogen på 100 dage er ambitiøst, men denne forskningsøvelse viser, at det ikke er umuligt.

Flere organisationer, herunder CEPI, har udarbejdet ambitiøse programmer, der udnytter mange af de tilgange, der er beskrevet i dette dokument. Andre lande og regioner har påbegyndt yderligere aktiviteter, såsom udvidelse af vaccineproduktionen, så en færdigudviklet produktionskapacitet er mindre tilbøjelig til at være et begrænsende skridt i reaktionen på den næste pandemi.

CEPI's tilgang

CEPI har en 5-årig plan på 3,5 milliarder amerikanske dollars, der skal hjælpe med at håndtere risikoen for pandemier og epidemier, og potentielt afværge millioner af dødsfald og økonomisk skade for billioner af dollars. Denne plan vil hurtigst muligt afhjælpe de kritiske resterende huller i forskning og udvikling inden for COVID-19-vacciner, herunder den umiddelbare trussel fra COVID-19-varianter, der vil bringe COVID-19-pandemien til ophør; og muliggøre forberedelse til at håndtere fremtidige trusler på en måde, der gavner hele verden.

100-dages-ambitionen er direkte i tråd med CEPIs mission om radikalt at reducere virkningen af epidemier og pandemier og bygger videre på succeserne med verdens indsats mod SARS-CoV-2. I kraft af dens

Placering af CEPI kan yde væsentlige bidrag til at nå dette mål, hvad enten det drejer sig om at indfange og institutionalisere de historiske fremskridt, der er gjort under COVID-19-pandemien, fremme anvendelsen af eksisterende innovationer eller fremme de kritiske beredskabsforudsætninger, der vil blive

afgørende for at frigøre den endelige acceleration af vaccineudvikling.

Det er vigtigt at bemærke, at CEPI er i en unik position til at samle centrale interessenter på tværs af industrien, regulerende myndigheder, akademiske og andre offentlige institutioner, civilsamfundsorganisationer og nationale regeringer for at katalysere de kritiske samtaler, der er nødvendige for forandring.

Mere specifikt vil CEPI arbejde på at nå de 100-dags aspiration af:

Styrkelse af forsvaret mod COVID-19 og reduktion af risikoen for fremtidige coronaviruspandemier ved at udfylde de kritiske resterende forsknings- og udviklingshuller, der truer med at underminere de fremskridt, der er gjort i bekæmpelsen af virussen – herunder optimering af nuværende vacciner, håndtering af problematiske varianter og udvikling af næste generations COVID-19-vacciner – og igangsættelse af udviklingen af bredt beskyttende eller universelle coronavirusvacciner.

Udvikling af vacciner og andre biologiske modforanstaltninger mod kendte højrisikopatogener, herunder fremskyndelse af udviklingen af vacciner mod Chikungunya, Lassa Feber, Nipah, MERS og Rift Valley Feber; færdiggørelse af yderligere kliniske forsøg for at udvide antallet af populationer, der er berettigede til Ebola-vaccinerne; og påbegyndelse af arbejdet med vacciner mod yderligere prioriterede patogener med udbrudspotentiale.

Machine Translated by Google

Produktion af et bibliotek af prototypevacciner mod repræsentative patogener fra kritiske virusfamilier for at give verden et forspring, når de står over for nye trusler. Biblioteket af prototypevacciner vil udnytte mRNA og andre hurtigresponsplatforme til at udvikle vaccinekandidater, der hurtigt kan tilpasses, hvis relaterede vira opstår.

Transformering og diversificering af vaccineproduktion, så den bliver billigere, hurtigere og tættere på et udbrud, ved at investere i innovationer i produktionen; støtte LMIC-lande i at udvikle bæredygtig produktionskapacitet; og bidrage til etableringen af en global produktionskoalition til at reagere på udbrud.

Fremme af støttende videnskabelige programmer, som er afgørende for succes med hurtig vaccineudvikling, herunder udvikling af biologiske assays, prækliniske modeller, epidemiologiske undersøgelser og diagnostik for prioriterede patogener; og opbygning af kapacitet til kliniske forsøg.

At muliggøre lige adgang til livreddende vacciner ved at udnytte CEPIs forsknings- og udviklingsinvesteringer til at give adgang til de værktøjer, som CEPI også finansierer; at støtte lav- og mellemindkomstlande i at tage ejerskab over deres nationale sundhedssikkerhed; og at argumentere for udformningen af et globalt pandemiberedskabs- og reaktionssystem baseret på principperne om lige adgang.

Machine Translated by Google

Bilag

Machine Translated by Google

Bilag I Metodologi

Denne forskningsøvelse anvendte en blandet metodetilgang.

Først blev der foretaget en indledende gennemgang af de historiske erfaringer fra udviklingen af vacciner før COVID, hvor der blev foretaget en benchmarking i forhold til et referencesæt af vacciner mod fire patogener (rekombinant zostervaccine mod herpes zoster (Shingrix), 9-valent HPV-vaccine mod human papillomavirus (Gardasil 9), 7-valent pneumokokvaccine (Prevnar septavalent) mod pneumokokinfektioner og Ebola Zaire-vaccine (Ervebo) mod ebolavirussygdom) ved hjælp af data i det offentlige domæne, herunder publikationer68,69, virksomhedens pressemeddelelser og data fra clinicaltrials.gov.

En lignende proces blev brugt til at plotte udviklings- og fremstillingstidslinjerne for COVID-19-vaccinekandidater fra udviklere, der på det tidspunkt enten var godkendt af en streng regulerende myndighed eller havde fået udstedt en nødliste (EUL) af WHO (AstraZeneca/Serum Institute of India, Bharat Biotech, CanSino Biologics, Gamaleya Research Institute, Johnson & Johnson, Moderna, Novavax/Serum Institute of India, Sinopharm, Sinovac). Starten af vaccineudviklingen blev defineret som den dag, hvor COVID-19-sekvensen blev gjort tilgængelig (11. januar 2020), og slutpunktet for hver vaccinekandidat blev defineret som den dato, hvor en streng regulerende myndighed gav en nødtilladelse (EUA) eller en betinget godkendelse eller WHO udstedte en nødliste (EUL).

Som et andet skridt blev der arrangeret en høring af de involverede interessenter. Der blev anmodet om interviews med 58 vaccineeksperter. 49 af disse anmodninger modtog et positivt svar (84 %), hvoraf 46 er gennemført til dato. Disse interviewpersoner omfattede repræsentanter fra vaccineudviklere (23), internationale institutioner (12), regulerende myndigheder (8), den akademiske verden (2) og medierne (1). I alle tilfælde blev tidslinjer og innovationer, der blev anvendt, bekræftet, og ideer til yderligere optimering blev fremsat.

Udviklingsprocesserne og hvordan 100-dagesmålet kunne nås, blev indhentet. Disse indsigter og idéer blev kombineret med en analyse af tidslinjer for bedste praksis med intensivt fokus på de tre vacciner med den tidligste FDA- eller Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) godkendelse (Pfizer-BioNTech, Moderna og AstraZeneca). Et team af CEPI-ansatte videnskabelige eksperter og vaccineudviklingseksperter gennemgik hver af tidslinjerne og nåede til enighed om potentielle tidsbesparelser og en

den teoretiske minimumstidslinje, der kan opnås i fremtiden.

Det teoretiske minimum og idéerne til en tidslinje på 100 dage blev valideret gennem gentagne interviews. Baseret på interviewprocessen, litteraturresearch og intern analyse blev følgende output samlet: (1) et katalog over innovationer, der var blevet brugt under pandemien, (2) innovationer i brug inden for andre, ikke-vaccinerelaterede terapeutiske områder (f.eks. onkologi), og (3) innovationer, der delvist er anvendt i udviklingen af COVID-19-vacciner. Det endelige output er en repræsentation af vigtige forudsætninger for paradigmeskift og muliggør innovationer, der kan overvejes.

Denne forskning og analyse er underlagt flere vigtige begrænsninger. For det første fokuserer den på vaccineudviklingens og -fremstillingens forløb under COVID-19-pandemien. Tidslinjer for alle COVID-19-vacciner under udvikling blev ikke undersøgt, og derfor kan andre vigtige innovationer være udeladt. Estimaterne af tidsbesparelser er overvejende baseret på interviews med brancheeksperter og ikke på direkte observation af udviklingsprocesser. De afhænger også af den tætte synkronisering af separate processer, hvilket sandsynligvis ikke vil ske spontant og vil kræve meget betydelig forberedelse. En holistisk vurdering af afvejningerne mellem sikkerhed og effekt var ikke det primære mål, og en fuldstændig vurdering af disse afvejninger i forskellige risikokontekster er nødvendig.

68 Agrawal, G. et al., 2021. Spol frem: Vil hastigheden af COVID-19-vaccineudviklingen nulstille branchens normer?

69 Wolf, J. et al., 2020. Anvendelse af erfaringer med ebolavaccinen til SARS-CoV-2 og andre epidemiske patogener. npj Vaccines, 15. juni, nummer 5, s. 51.

Machine Translated by Google

Bilag II Forkortelser

AIDS	Erhvervet immundefekt Syndrom
BARDA	Biomedicinsk avanceret forskning og Udviklingsmyndigheden
CDMO	Kontraktudviklings- og produktionsvirksomhed
administrerende direktør	Administrerende direktør
CEPI	Koalitionen for epidemiberedskab Innovationer
CFR	Dødelighedsrate
CHIM	Model for kontrolleret menneskelig infektion
CGD	Center for Global Udvikling
CMC	Kemi, fremstilling og Kontroller
COVAX	COVID-19-vacciner global adgang
COVID-19	Coronavirussygdom 2019
CRO	Kontraktforskningsorganisation
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur
EUA	Tilladelse til brug i nødstilfælde
EUL	Liste over nødbrug
eQMS	Elektronisk kvalitetsstyring System
FDA	Fødevare- og lægemiddelstyrelsen
FIH	Førstegangsstudier i mennesker
GMP	God fremstillingspraksis
HPV	Human papillomavirus
ICMRA	International Koalition af Medicin Reguleringsmyndigheder
IP-adresse	Intellektuel ejendom
LIC'er	Lavindkomstlande
LMIC-lande	Lav- og mellemindkomstlande
MCM	Medicinske modforanstaltninger
MERS CoV	Mellemøsten Respiratorisk Syndrom Coronavirus
MHRA	Medicin og sundhedsprodukter Reguleringsagentur
mRNA	Messenger ribonukleinsyre
NHRVR	National forskning i sunde frivillige Register
PAES	Effektivitet efter godkendelse studere
PASSERE	Sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse
QMS	Kvalitetsstyringssystem
Forskning og udvikling	Forskning og udvikling
Forskning og udvikling	Forskning og udvikling og Produktion
RNA	Ribonukleinsyre
RWE	Beviser fra den virkelige verden
SARS-CoV-1	Svært Akut Respiratorisk Syndrom Coronavirus 1
SARS-CoV-2	Svært Akut Respiratorisk Syndrom Coronavirus 2
Standardprocedurer	Standard driftsprocedurer
Storbritannien	Det Forenede Kongerige
UNICEF	FN's Børnefond
USA/USA	Amerikas Forenede Stater
WHO	Verdenssundhedsorganisationen

Machine Translated by Google

Bilag III Innovationskatalog

Status for implementering af innovation

(dvs. er denne innovation blevet brugt før til at fremskynde tidslinjerne for vaccineudvikling?)

Implementeret	Delvist Implementeret	Fremtidigt potentiale
(mørkegrøn)	(lysegrøn)	(bleggrøn)

Innovationens indflydelse

Høj	Medium	Lav
●	◑	◔

Udvikling Scene	#	Innovation	Beskrivelse	Status	Indvirkning: Adgang til tidslinje		Skala
[illegible] ...gelighed,	1	Investering i prætablerede vaccineplatforme	Investering i prioriterede platforme med hurtige modifikationer for nye antigener (f.eks. mRNA, virale vektorer) Finansielle modeller, der skal give virksomheder incitamenter til at udvikle forskellige platformteknologier, da det er usandsynligt, at det enkelte eksemplar vil virke mod alle vira.	Implementeret	●	◔	◑
	2	Tidlig udvælgelse af vaccineadjuvans	Samarbejd med adjuvansproducenter for at evaluere egnetheden af en række velkarakteriserede adjuvanser til den valgte vaccineteknologi eller antigen.	Delvist Implementeret	◑	◔	◔
	3	Dyremodeller til prioriterede patogener	Dyremodeller mod prioriterede patogener, der hurtigt kan tilpasses til brug med relaterede patogener	Fremtidigt potentiale	◑	◔	◔
	4	Udvikling af assays, herunder multiplex-assays, for at minimere assay	Udvikling af multiplex-analyser, der er klar til brug på tværs af en virusfamilie Udvikling i videst muligt omfang inden udbrud af essentielle assays til vaccineudvikling og -fremstilling (immunresponsassays og reagenser, frigivelsesassays, proceskontrolassays og diagnostiske assays)	Fremtidigt potentiale	●	◔	◔
	5	Udvikling af *in silico* -modeller til vaccinekarakterisering	a) Immunogen: *In silico* -modeller til immunogenselektion og korrelation med beskyttelsesniveauer b) Dyreforsøg: *In silico* forsøgsaktiviteter til (delvist) at erstatte dyreforsøg c) Kliniske forsøg: Brug af *in silico* -modeller til (delvist) at forudsige sandsynligheden for succes med vaccinekandidater i kliniske studier for at fremskynde udvælgelsen af førende kandidater og potentiel dosering	Delvist Implementeret	◑	◔	◔
	6	Generering af prototypevacciner til virale familier	Udvikling af prototypevacciner mod en række vira i en virusfamilie ved hjælp af prioriterede platforme. Prækliniske og kliniske data indsamlet til forberedelse af et udbrud.	Implementeret	●	◑	◔
	7	Brug af beregningsmodeller til at udvide viral familieviden	Udnyt tidligere forskning om antigen eller sygdom og anvend maskinlæring til at forudsige sygdomskarakteristika hos en virusfamilie	Fremtidigt potentiale	◑	◔	◔
	8	Brug af vidensgrafer	Indsamling og strukturering af eksterne og interne forskningsdata for at fremme hypoteseudvikling relateret til vaccineudvikling	Delvist Implementeret	◑	◑	◔
	9	Hurtigere beslutningstagning i risikozonen	Forbedret organisatorisk kommunikation og delegeringsmodeller for at reducere forsinkelser mellem faser	Implementeret	●	●	◑
	10	Etablering af samarbejdspartnerskaber	Udvidet partnerskab mellem virksomheder og med offentlige enheder inden for forskning, udvikling og produktionsekspertise/infrastruktur Brug af aftaler til at accelerere udvikling og datatilgængelighed	Implementeret	◑	●	●
	11	Finansieringsforpligtelser til støtte for kritiske aktiviteter	Aftaler med finansieringsorganer om frigivne finansieringsbeløb under forskellige udbrudsscenarier, herunder finansiering af udvikling, fremstilling og indkøb	Fremtidigt potentiale	◑	◑	◑
	12	Aktiv, kontinuerlig global overvågning for at opbygge en database over patogener og infektioner	Global overvågning af epidemiske og/eller infektionshændelser for at forkorte reaktionstiden (herunder teknologiske innovationer, der muliggør sporing af udbrudsspredning i realtid, f.eks. via mobiltelefonbrug, sociale medieplatforme). Udvikling af kapaciteter til lokalt at indsamle isolater og sekventere dem.	Delvist Implementeret	◑	◑	◔
	13	Ikke-kliniske studier sideløbende med kliniske forsøg	Tidlig påbegyndelse af kliniske studier (parallelt med prækliniske studier) baseret på eksisterende viden fra platformerfaring	Implementeret	◑	◔	◔

Machine Translated by Google

Udvikle-ment Scene	#	Innovation	Beskrivelse	Status	Indvirkning		
					Adgang til tidslinje		Skala
Kliniske forsøg	14	Effektiv vaccine med enkelt dosis	Vaccindosis administreret som en enkelt dosis, der giver passende immunitetsniveauer; alternativt evaluering af respons efter første dosis og ekstrapolering til flerdosisregime				
	15	Immunobrodannelsesstudier som bevis for effekt	Brug af beskyttelseskorrelater, såsom humorale og/eller cellulære immunparametre, til at forudsige vacciners beskyttende respons mod sygdom eller død				
	16	Tidligere robuste biomarkører for immunrespons	Identifikation af korrelater af beskyttelse eller 'prædiktorer eller effekt' for at forudsige vaccineeffekt tidligt uden behov for at udføre store, begivenhedsbaserede forsøg				
	17	Digital tvilling til støtte for sikkerheds- og effektstudier	Brug af omfattende, longitudinelle kliniske journaler oprettet ved hjælp af baseline-data indsamlet fra en forsøgsperson, før de modtager deres første dosis, til støtte for kliniske forsøg.				
	18	Nationalt klinisk forsøg og præregistrering af frivillige	Forhåndsregistrering af frivillige og kliniske steder (f.eks. på nationalt niveau) til fremtidige studier for at opnå 100 % tilmelding på dag 1. Potentiel præregistrering til fase II/III studier				
	19	Prototype- og platformspecifik doseringsforskning	Baseret på platformdata, reducere behovet for fase I dosisbestemmelsesstudier og muliggøre igangsættelse af efterfølgende kliniske studier med risikovurdering. Modeller, der muliggør sikre forudsigelser af dosisbestemmelse.				
	20	Partnerskaber med Klinisk forskning Organisationer	Planlæg effektivt med CRO'er ved at reservere kapacitet og kapacitet på erfarne og klargjorte kliniske steder tidligt i eller før udvikling, og balancere interne og outsourcede ressourcer.				
	21	Analysedrevet udvælgelse af forsøgssteder inden for globale kliniske forsøgsnetværk	a) Optimering af kliniske forsøgs fodaftryk og valg af sted ved hjælp af global incidens- og sygdomsovervågning til at forudsige steder med maksimale caseloads b) Foruddefinerede netværk af kliniske forsøg, der er klar til aktivering i lande, og brug af digitale teknologier for at muliggøre hurtig opstart af forsøgssteder og engagement af sundhedspersonale under pandemierestriktioner				
	22	Realtidsovervågning af kliniske forsøg og dataoverførsel	Risikobaseret verifikation af kildedata i realtid				
	23	Sammenlagte kliniske forsøgsfaser	Baseret på platformdata, forfølgelse af muligheder for større overlapning af kliniske faser, dvs. progression fra fase I til III ved at kombinere fase I/II eller II/III				
	24	Adaptive forsøgsdesigns	Kliniske forsøg, hvor protokoller kan tilpasses baseret på nøgleparametre såsom dosis, sikkerhed eller effektincidens osv.				
	25	Brug af tidligere platformsikkerhedsdata	Tidligere beslutningstagning baseret på platformforståelse og -viden, med fortsat udvidet sikkerhedsovervågning ved hjælp af lægemiddelovervågningsplaner og data fra den virkelige verden				
	26	Masterfil for platformsikkerhed eller forhåndsgodkendelse af vaccinekomponentsikkerhed	Regulatorisk masterfile med integreret resumé af sikkerhedserfaringer for vaccineplatformen.				
	27	Undersøgelser af kontrollerede humane infektionsmodeller	Overvej CHIM-studier for klinisk proof of concept/godkendelse baseret på fordele og risici				

Machine Translated by Google

Udvikle-ment Scene	#	Innovation	Beskrivelse	Status	Indvirkning: Adgang til tidslinje	Indvirkning: Skala
Regulatorisk godkendelse	28	Foruddefinerede standarder for studier efter godkendelse	Klar og forudgående vejledning om krav til sikkerhedsstudier (PASS) og effektivitetsstudier (PAES) efter markedsføringstilladelse, f.eks. RWE. Knyttet til harmoniserede forsøgsdesigns og sikrer effektiv forsøgsopsætning under udbrud.			
	29	Løbende kommunikation mellem udvikler og regulator	Tidlig og hyppig kommunikation og engagement, herunder gennemgang af data i realtid, mellem virksomheder og tilsynsmyndigheder, der etablerer hurtigere feedback-loops			
	30	rullende datagennemgange	Løbende gennemgang af nye data ud over foruddefinerede indsendelsesfrister og fremskyndede gennemgangsfrister			
	31	Rullende holdbarhedsgennemgang	Myndighedsgodkendelse uden forudgående omfattende stabilitetsundersøgelser ved brug af fremstillingsdato og senere indsendelse af dokumentation, når den bliver tilgængelig, for at specificere holdbarheden. Brug af 'fremstillingsdato' i stedet for 'udløbsdato' under gennemgang af holdbarhed			
	32	Samsvarende krav mellem regulerende myndigheder	Tilpasning af regulatoriske og etiske komitéers design og forhåndsgodkendelse af kliniske forsøgsdesign og forventede primære forsøg. Brug af skabeloner til kliniske forsøgsprotokoller, der hurtigt kan tilpasses af udviklere. Harmonisering af definitioner og datakrav samt deling af information mellem forskellige regulerende myndigheder. Aftale mellem regulerende myndigheder og udviklere om at muliggøre deling af information mellem regulerende myndigheder.			
	33	Fremskyndet godkendelse til brug	Nødgodkendelse baseret på foreløbige data og et mindre antal påløbne tilfælde, forudsat at tilstrækkelige sikkerhedsdata er tilgængelige			
	34	Udrulning af vacciner i samtykkende befolkningsgrupper	Efter sikkerhedsstudier i fase I og II-forsøg rulles vacciner ud til brug i samtykkende målgrupper, mens kontrollerede effektstudier igangværende			
	35	Foruddefinerede benefit-risk-nødgodkendelsesveje	Aftale med tilsynsmyndigheder om nødgodkendelsesveje og krav under forskellige fordels-risiko-scenarier Udviklere kunne samarbejde med regulerende myndigheder for at foruddefinere acceptable forsøgsdesign og effektmål			
	36	Forprogrammeret CFR og benefit-risk-modeller	Beregningsmodeller til pålidelig ekstrapolering af dødeligheden af nye udbrud baseret på flere parametre for at understøtte bestemmelsen af den gældende risiko-benefit-profil			

Machine Translated by Google

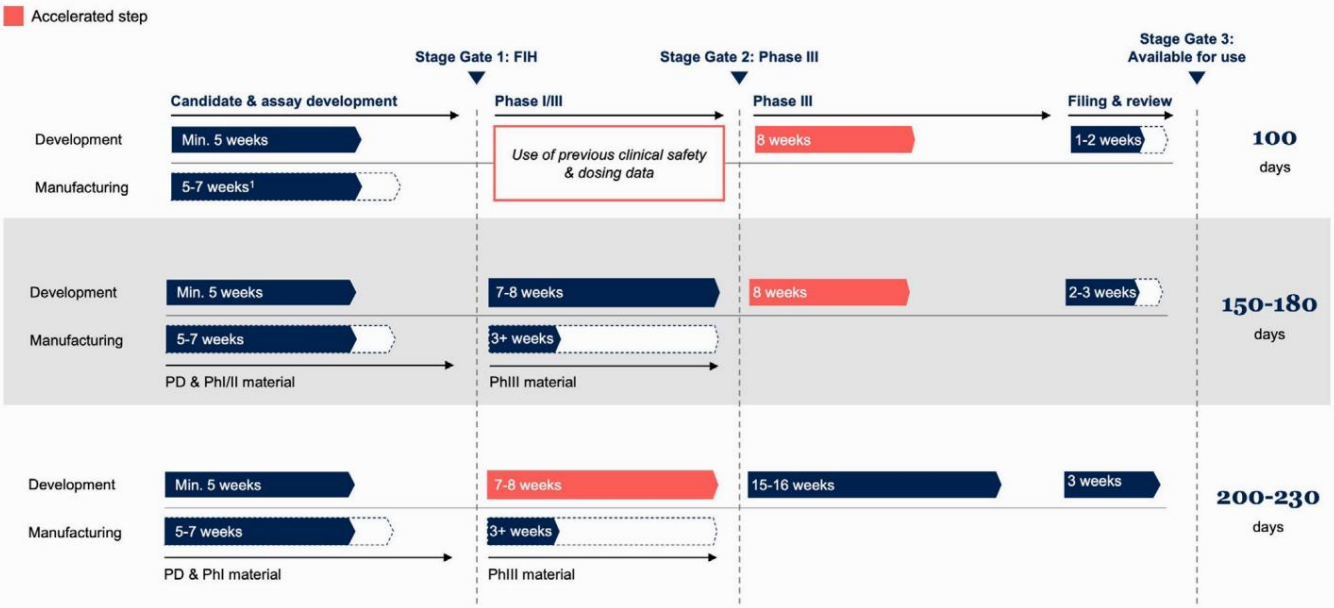
Udvikle-ment Scene	#	Innovation	Beskrivelse	Status	Indvirkning		
					Adgang til tidslinje		Skala
Produktion	37	mRNA-printere	Automatiserede mikrofabrikker, der kan behandle ønskede partier af RNA-molekyler, uanset hvor de er installeret				
	38	Termostabile vacciner	Vaccineplatforme eller -formuleringer med øget varmestabilitet muliggør nemmere formulering og hurtigere distribution for at øge lige adgang				
	39	Foroptimering af fremstillingsprocesser og hurtigfrigivelsesanalyser for hurtigere tilgængelighed af kommercielle og kliniske forsyninger	Tidlig brug af GMP-materialer under præklinisk procesudvikling for at undgå senere ændringer og brug af optimeret platform og teknologioverførselsproces for at muliggøre accelereret kommerciel produktion.				
	40	Klinisk eller kommerciel produktion i risikozonen	Fremstilling af kommercielt materiale påbegyndt med risikofinansiering (f.eks. i den kliniske eller prækliniske fase, baseret på erfaring med platformproduktion)				
	41	Parallel udvikling, opskalering og teknologioverførsel	Procesoptimering af patogentilpassede prototypevacciner sammen med implementering af opskaleringskapaciteter og assayudvikling				
	42	Optimering af produktionskapacitet i nødstilfælde	Operationelle planer for hurtig aktivering af nødproduktionskapacitet til vaccineudvikling				
	43	Kontinuerlige produktionssuiter	End-to-end produktionssystemer sammenlignet med batchfremstilling, der kan forarbejde udgangsmateriale til færdigt produkt uden mellemliggende stoptrin				
	44	Scenariespecifik CDMO-kontrakter	Kontrakter for forudreserveret CDMO-kapacitet, der kan aktiveres i tilfælde af et udbrud				
	45	Udvikler-initieret cloudbaseret kvalitetsstyringssystem	Udviklede cloudbaserede eQMS-systemer anvendt på CDMO'er og på tværs af faciliteter for at forene og kontrollere dokumentationsprocesser, batches og dataindsamling				
	46	døgnåbne operationer	Skift til 24/7-holdsarbejde, f.eks. produktionsanlæg, kandidatudvikling				
	47	Modellering og prognoser for forsyningskædens behov og potentielle forstyrrelser	Forbind transmissionsmodellering, der forudsiger vaccineefterspørgslen med forsyningskædemodellering for at sikre forsyning af råvarer og vacciner				
	48	Overvindelse af begrænsninger i forbrugsvarer	a) Oprettelse af en markedsplads for forbrugsvarer b) Forbedret efterspørgselssignal til leverandører af forbrugsvarer c) Diversificere og beskytte produktionen af vacciner og forbrugsvarer med henblik på retfærdig anvendelse				
	49	Standardisering af forbrugsvarer og redundans i forsyningskæden	Prototypefremstillingsstandardprocedurer (SOP'er) ved hjælp af en bredere vifte af godkendte råvareleverandører eller genanvendelige forbrugsvarer eller forhåndsgodkendte forbrugsstofsubstitutioner for at undgå flaskehalse i forsyningskæden.				
	50	Fjerninspektioner af produktionssteder	Inspektioner udføres regelmæssigt og eksternt på produktionssteder for at fremme kvalitetstankegang. Fabrikkerne bør sigte mod at være i en tilstand af kontinuerlig GMP-beredskab.				

Machine Translated by Google

Bilag IV Casestudie

Scenarierne nedenfor beskriver forskellige veje til vaccineudvikling, når et udbrud er erklæret.

Tre scenarier for reaktion på et udbrud af en ny patogen



100 **-dages-scenariet** kunne opnås under omstændigheder, hvor vaccineudvikling består af tilpasning af en velkendt prototypevaccinekandidat til en ny, patogenspecifik vaccine (f.eks. SARS-CoV-3). Den store lighed med en prototypevaccine – da dette ville være en ny stamme af de nu velundersøgte SARS-coronavirusser – og

Eksistensen af en defineret højrisikogruppe ville bane vejen for udvikling af en vaccine på 100 dage.

I tilfælde af en vaccine mod en virus, for hvilken der ikke findes en beslægtet prototypevaccine, vil graden af fortrolighed med målet – hvad enten det er mellemlang eller lav – diktere længden af udviklingsprocessen – et scenarie, hvor vaccinen kan være tilgængelig om henholdsvis **150-180 dage,** eller et scenarie, hvor tilgængeligheden ville kræve mindst **200 dage .**

Tidslinjen for fremskyndet udvikling og godkendelse af nødvacciner vil afhænge af svaret på to kritiske spørgsmål:

Scenarier	Spørgsmål	Kan fase I/II-forsøg erstattes med tidligere data om platform- og prototypesikkerhed og dosering?	Kan fase III-studier forkortes til enkeltdosis-hændelsesbaserede forsøg, eller kan effekt vises alene med dyre-immunobridgingmodeller?
100 dage		JA	JA
150-180 dage		INGEN	JA
200-230 dage		INGEN	INGEN

Machine Translated by Google

I alle tre scenarier, **kandidatudvikling** Gennem antigendesign ville det være relativt ligetil at bygge på viden akkumuleret under udviklingen af prototypevacciner på hurtigresponsplatforme (f.eks. mRNA). Assayudvikling vil ske ved at udnytte serumindsamlingsnetværk og tilpasse og optimere eksisterende prototypiske multiplex-assays. Fremstilling af store kliniske batcher vil blive påbegyndt i disse første uger, og i nogle tilfælde kan det endda være muligt at begynde kommerciel fremstilling i 'varme' faciliteter. *Denne analyse antyder, at disse* ***umiddelbare*** *reaktionsaktiviteter, herunder fremstilling, kan finde sted inden for 5-7 uger.*

Den største forskel i tidslinjerne for vaccineudvikling mellem de tre scenarier ville opstå i faserne **med evidensgenerering og indgivelse .**

I **100-dages-scenariet, evidensgenerering** ville følge en accelereret tidslinje, der er muliggjort ved at udnytte eksisterende kliniske sikkerheds- og doseringsdata. Under de rette omstændigheder kunne der faktisk åbnes en vej til at gå direkte til fase III-studier ved hjælp af allerede eksisterende doseringsinformation fra prototyper og platformvacciner til at udvælge en eller to doser til evaluering. Denne tilgang ville kun være mulig i situationer, hvor der er klarhed over sikkerhedssignaler for platform versus antigen, høj tillid til antigensikkerhed og et højt niveau af tillid til doseringens sikkerhed og effekt. **Fase III-studier** kunne baseres på enkeltdosis-hændelsesbaserede forsøg organiseret gennem hurtig tilmelding af et stort antal frivillige i en pandemisituation eller gennem kliniske immunobroforbindelsesforsøg, hvor korrelation mellem ikke-menneskeligt og humant immunrespons bruges til at indikere effekt. *I bedste fald kunne fase III-forsøg gennemføres på 8 uger. Endnu hurtigere tidslinjer kunne opnås ved at udelade fase III-forsøg, hvis der er potentiale for betydelig fordel for højrisikogrupper.*

I **scenariet på 150-180 dage** ville det ikke være muligt at erstatte fase I/II-forsøg med tidligere data om platform- og prototypesikkerhed og dosering. Når det er sagt, vil det i tilfælde af en global pandemi med et højt antal tilfælde på forskellige steder sandsynligvis være muligt at generere evidens gennem **sammenlagte fase I/II-forsøg** for at teste sikkerhed og optimal dosis i mindre patientpopulationer ved at bruge mere begrænsede præeksisterende sikkerheds- og dosisbestemmelsesdata fra prototypevacciner til at informere forsøgsdesignet. *Dette kan finde sted på 7 til 8 uger, mens fremstillingen af yderligere klinisk materiale sker samtidigt på cirka tre uger.* Generering af effektbeviser kan accelereres gennem **enkeltdosis-eventbaseret fase III,** der udnytter den hurtige aktivering af kliniske forsøgsnetværk til hurtigt at rekruttere tu Reduktion af forsøgsstørrelsen kan være mulig ved hjælp af **CHIM-studier,** men dette ville kun være egnet til scenarier med lav CFR, som er vanskelige at kvantificere pålideligt i de tidlige dage af et udbrud. *I bedste fald ville sådanne fase III-forsøg kræve 8 uger eller mindre.* En tidslinje på 8 uger ville bestå af storstilet rekruttering, der finder sted inden for 1 til 2 uger, mindst 2 uger mellem vaccination og start af infektionstælling, tid indtil symptomer opstår (hvilket er meget patogenafhængigt) ville tage mindst en uge, 2 uger eller mere indtil endepunktet for hospitalsindlæggelse, og endelig ca. 1 uge til dataanalyse. En tidslinje på 150-180 dage kunne også opnås med **fase III kliniske immunobroforbindelsesforsøg** og brugen af **beregningsmæssige og *in vitro* -modeller** til hurtigt at tilpasse in vivo-dyremodeller til nye patogener. Dette ville kun være muligt, hvis der findes **regulatorisk accept** af korrelation mellem *in vivo*- dyremodeller og menneskelig beskyttelse. Også her *kan tidslinjen være inden for 8 uger,* men den kan vare længere afhængigt af den tilgængelige dyremodeltype og behovet for modeloptimering.

Machine Translated by Google

Med en **tidslinje på 200-230 dage** ville det ikke være muligt at erstatte fase I/II-forsøg med tidligere data om platform- og prototypesikkerhed og dosering, og heller ikke at forkorte tidslinjen til fase III-forsøg.

I dette scenarie vil **fusionerede fase I/II-forsøg** som beskrevet ovenfor sandsynligvis gå forud for to-dosis event-baserede fase III-forsøg. Disse vil udnytte innovationer såsom brugen af **en Masterfile for sikkerheden af platform- og vaccinekomponenter** for at muliggøre fuldstændig udeladelse af fase I eller en reduktion i de datasæt, der kræves for at gå over til fase II på grund af de tidligere sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra **prototypespecifik dosis- og doseringsfrekvensforskning.** *De fusionerede fase I/II-forsøg ville tage 7-8 uger,* inklusive op til 1 uge til rekruttering (hvilket også muliggør dosering i sekventielle kohorter for at kontrollere for akutte bivirkninger), 3-4 uger mellem administration af de to doser, immunogenicitetstest 2 uger efter den anden dosis og op til 1 uge til dataanalyse. *De to-dosis event-baserede fase III-forsøg ville tage mellem 15-16 uger efter forsøgsdesign med lignende rekrutteringshastighed og omfang som i COVID-19-forsøg.*

Endelig kunne **indgivelsen** ske gennem omfattende brug af platformdata og formel accept af platformteknologiens Masterfile, samt løbende kommunikation mellem udvikler og regulator (herunder datadeling i realtid) og løbende datagennemgange. I 100-dages-scenariet ville denne fase tage 1 til 2 uger, men føre til en nøje overvåget **udrulning af vaccinen.** I 150-180- og 200-dages-scenarierne ville **indgivelsen** tage længere tid og kræve omkring tre ugers gennemgang fra regulerende myndigheder på grund af manglende kendskab til patogenet og derfor et større behov for sikkerheds- og effektdata.

Som set ovenfor er en accelereret tidslinje mulig, så længe tilstrækkelige investeringer i beredskab og processer er forudbestemt, og reaktionen – gennem hurtig karakterisering af udbrud, udvikling af kandidater og assays – er øjeblikkelig og følger en vej mod hurtig vaccineudvikling. I mange tilfælde, uanset graden af fortrolighed med patogenet (dvs. om patogenet ligner et andet kendt patogen i sekventering eller molekylært mål), ville det være mest fordelagtigt med hensyn til hastighed at antage, at der er høj risiko (i CFR, smitsomhed, skala, placering osv.) og udnytte hele spektret af innovationer til at accelerere udviklingstidslinjerne. Efterhånden som der fremkommer flere og flere oplysninger om patogenet og udbruddet, kan tilgangen tilpasses, og løsninger med højere risiko erstattes med mere passende løsninger baseret på en vurdering af fordele og risici.

Der er også et scenarie, hvor et udbrud ville aftage efter et par måneder, hvilket potentielt overflødiggør behovet for fortsat vaccineudviklingsindsats. Alligevel iværksættes der 'just-in-case'-indsatser for at opnå maksimal acceleration af tidslinjen.

En forbedring af vaccinetilgængeligheden ville mindske risikoen for betydelige menneskelige og socioøkonomiske konsekvenser og give mulighed for at teste, om den etablerede beredskabsinfrastruktur og -processer er egnede til formålet. Sidst, men ikke mindst, ville en "just in case"-respons muliggøre indsamling af yderligere data og Information fra vaccine- og assayudvikling, fremstilling og evidensgenerering, der potentielt kan udnyttes til at fremskynde indsatsen i tilfælde af fremtidige udbrud.

Machine Translated by Google

Referencer

Agrawal, G. et al., 2021. Spol frem: Vil hastigheden af COVID-19-vaccineudviklingen nulstille branchens normer? [Online]
Tilgængelig på: https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/vores-indsigt/hurtig-frem-vil-hastigheden-af-covid-19-vaccine-udviklingen-nulstille- industriens-normer
[Tilgået juni 2022].

Allen, T. et al., 2017. Globale hotspots og korrelater af nye zoonotiske sygdomme. Nature Communications, s. 8:1124.

American Chemical Society, 2020. Den lille justering bag COVID-19-vacciner. C&EN, 5. oktober, s. 18-20.

Anderson, AS, 2022. En lynhurtig tilgang til udvikling af lægemidler mod pandemier. Nature Medicine, bind 28, s. 1537-1538.

AstraZeneca, 2020. AstraZeneca og Oxford University annoncerer skelsættende aftale om COVID-19-vaccine. [Online]
Tilgængelig på: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html# !
[Tilgået september 2022].

Astrazeneca, 2021. Serum Institute of India opnår tilladelse til nødbrug i Indien for AstraZenecas COVID-19-vaccine. [Online]
Tilgængelig på: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/serum-institute-of-india-obtains-emergency-use-authorisation-in-india-for-astrazenecas-covid-19-vaccine . html#:~:text=AstraZenecas%20COVID%2D19%20vaccine%20har, den%20aktive%20immunisering%20af %2 [Tilgået juni 2022].

BioNTech og mRNA-vacciner. [Online]
Tilgængelig på: https://www.biontech.com/int/en/hjem/covid-19/mrna-vacciner.html
[Tilgået september 2022].

Bloomberg, 2020. Moderna annoncerer tildeling af op til 483 millioner dollars fra den amerikanske regeringsorganisation BARDA til at fremskynde udviklingen af mRNA-vaccine (mRNA). [Online]
Tilgængelig på: https://www.bloomberg.com/press-releases/2020-04-16/moderna-announces-award-from-us-government-agency-barda-for-up-to-483-million-to-accelerate-development-of-mrna-vaccine-mrna
[Tilgået juni 2022].

Catalent, 2020. Catalent underskriver aftale med AstraZeneca om fremstilling af kandidat til COVID-19-vaccine. [Online]
Tilgængelig på: https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-signs-agreement-with-astrazeneca-to-manufacture-covid-19-vaccine-candidate/
[Tilgået september 2022].

ClinicalTrials.gov, 2020. En undersøgelse til evaluering af mRNA-1273-vaccinens effekt, sikkerhed og immunogenicitet hos voksne i alderen 18 år og ældre for at forebygge COVID-19. [Online]
Tilgængelig på: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427
[Tilgået september 2022].

ClinicalTrials.gov, 2020. Fase III dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af AZD1222 til forebyggelse af COVID-19 hos voksne. [Online]
Tilgængelig på: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/resultater/NCT04516746
[Tilgået september 2022].

ClinicalTrials.gov, 2020. Sikkerheds- og immunogenicitetsstudie af 2019-nCoV-vaccinen (mRNA-1273) til profylakse af SARS-CoV-2-infektion (COVID-19). [Online]
Tilgængelig på: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?term=ModernaTX&draw=2&rang=1
[Tilgået september 2022].

Machine Translated by Google

Det Europæiske Lægemiddelagentur, 2020. EMA starter den første rullende gennemgang af en COVID-19-vaccine i EU. [Online]
Tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starter-første-rullende-gennemgang-af-covid-19-vaccine-eu
[Tilgået september 2022].

FDA, 2019. FDA's briefingdokument: Møde i det rådgivende udvalg for vacciner og relaterede biologiske produkter. [Online]
Tilgængelig på: https://www.fda.gov/media/132289/download
[Tilgået september 2022].

FDA, 2022. Tilladelse til brug i nødstilfælde. [Online]
Tilgængelig på: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization
[Tilgået september 2022].

G20-lederne, 2021. G20-ledernes erklæring i Rom. [Online]
Tilgængelig på: https://www.consilium.europa.eu/media/52730/g20-ledernes-erklæring-endelig.pdf
[Tilgået juni 2022].

Glassman, A., Guzman, J., Kaufman, J. & Yadav, P., 2022. Hurtig og retfærdig adgang til medicinske modforanstaltninger: Lektioner, landskab og anbefalinger på kort sigt, Washington, DC: Center for Global Development.

Gopinath, G., 2020. En lang, ujævn og usikker opstigning. [Online]
Tilgængelig på: https://blogs.imf.org/2020/10/13/a-long-uneven-and-uncertain-ascent/

Hodgson, J., 2020. Pandemiens udvikling. [Online]
Tilgængelig på: https://www.nature.com/articles/d41587-020-00005-z
[Tilgået juni 2022].

ICON, 2021. ICON støtter Pfizer og BioNTech i forbindelse med det kliniske forsøg med COVID-19-vaccinen. [Online]
Tilgængelig på: https://www.iconplc.com/news-events/pressemeddelelser/icon-pfizer-biontech/
[Tilgået september 2022].

Kimball, S., 2021. Modernas administrerende direktør siger, at det vil tage måneder at godkende en ny Covid-vaccine, der er målrettet mod omikron. [Online]
Tilgængelig på: https://www.cnbc.com/2021/11/29/Moderna-CEO siger, at det vil tage måneder at godkende en ny covid-vaccine, der er målrettet mod omicron.html
[Tilgået juni 2022].

Krause, PR & Gruber, MF, 2020. Godkendelse af Covid-vacciner i nødstilfælde — Opfølgningsovervejelser vedrørende sikkerhed og effekt. The New England Journal of Medicine, 5. november, 383(19), s. e107(1-3).

Kyriakidis, NC et al., 2021. SARS-CoV-2 vaccinestrategier: en omfattende gennemgang af fase 3-kandidater. npj Vaccines, 6(28).

Lægemiddel- og sundhedsprodukttilsynet, 2021. Anmodning om informationsfrihed vedrørende den fremskyndede rullende gennemgang af midlertidige godkendelser af Pfizer/BioNTech, Oxford/AstraZeneca- og Moderna-vacciner (FOI 21-747). [Online]
Tilgængelig på: https://www.gov.uk/government/publikationer/svar-om-informationsfrihed- fra-mhra-ugen-der-begynder-2-juli-2021/anmodning om informationsfrihed om den fremskyndede rullende gennemgang af midlertidige godkendelser af pfizerbiontech-oxfordastrazeneca og m
[Tilgået september 2022].

Moderna, 2022. Moderna annoncerer en hensigtserklæring med Republikken Kenyas regering om etablering af sit første MRNA-produktionsanlæg i Afrika. [Online]
Tilgængelig på: https://investors.modernatx.com/nyheder/nyhedsdetaljer/2022/Moderna-Announces-Memorandum-of-Understanding-with-the-Government-of-the-Republic-of-Kenya-to-Establish-sin-First-mRNA-Manufacturing-Facility- in-Afrika/default.aspx
[Tilgået juni 2022].

Machine Translated by Google

Moderna og strategiske samarbejdspartnere. [Online]
Tilgængelig på: https://www.modernatx.com/en-US/partnerskaber/strategiske samarbejdspartnere
[Tilgået september 2022].

National Cancer Institute, 2020. Kan mRNA-vacciner hjælpe med at behandle kræft?. [Online]
Tilgængelig på: https://www.cancer.gov/news-events/kræftstrømme-blog/2022/mrna-vacciner-til-behandling-kræft
[Tilgået september 2022].

Nature, 2022. Afrika bringer vaccineproduktion hjem. [Online]
Tilgængelig på: https://www.nature.com/articles/d41586-022-00335-9#:~:text=Det%20tog%20en%20pandemi%20til,udfyld%20og%20afslut'%20importerede %20produkter.
[Tilgået juni 2022].

New StraitsTimes, 2021. NHRVR skal bidrage til at forbedre landets kapacitet i kliniske forsøg. [Online]
Tilgængelig på: https://www.nst.com.my/news/nation/2021/07/704419/nhrvr-hjælper-med-at-forbedre-landets-kapacitet-kliniske-forsøg
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2011. Pfizer annoncerer nye strategiske partnerskaber med ICON og PAREXEL International Corporation. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_nye_strategiske_partnerskaber_med_ikon_og_parexel_international_corporation
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech annoncerer vaccinekandidat mod COVID-19, der har opnået succes i den første midtvejsanalyse fra fase 3-studiet. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech afslutter fase 3-studie af COVID-19-vaccinekandidat, der opfylder alle primære effektmål. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-afslut-fase-3-studie-covid-19-vaccine
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech foreslår udvidelse af det afgørende COVID-19-vaccineforsøg. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-propose-expansion-pivotal-covid-19
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2020. Pfizer og BioNTech indsender i dag anmodning om nødtilladelse til brug af COVID-19-vaccine til det amerikanske FDA. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization
[Tilgået september 2022].

Pfizer, 2022. Hvordan en ny 'inkubationssandkasse' hjalp med at fremskynde dataanalyse i Pfizers COVID-19-vaccineforsøg. [Online]
Tilgængelig på: https://www.pfizer.com/news/articles/hvordan_en_roman_inkubationssandkasse_hjalp_med_at_fremskynde_up_data_analyse_i_pfizer_s_covid_19_vaccine_forsøg
[Tilgået september 2022].

Sanofi, 2021. Sanofi yder produktionsstøtte til Johnson & Johnson for deres COVID-19-vaccine for at imødekomme den globale efterspørgsel efter forsyninger. [Online]
Tilgængelig på: https://www.sanofi.com/da/medierum/pressemeddelelser es/2021/2021-02-22-10-40-00-2179318
[Tilgået juni 2022].

Serum Institute of India PVT. LTD., 2021. Serum Institute of India og Novavax modtager nødtilladelse i Indien for COVOVAX™. [Online]
Tilgængelig på: https://www.seruminstitute.com/press_release_sii_281221.php
[Tilgået juni 2022].

Det Globale Sundhedsnetværk, 2022. Covax: Regulatorisk Rådgivende Gruppe. [Online]
Tilgængelig på: https://epi.tghn.org/covax-overview/regulatorisk-rådgivende-gruppe/
[Tilgået september 2022].

Machine Translated by Google

Gruppen på Syv, 2021. Kommuniké fra Carbis Bay G7-topmøde. [Online]
Tilgængelig på: https://assets.publishing.service.gov.uk/regering/uploads/system/uploads/vedhæftning_data/fil/1001128/Carbis_Bay_G7_Summit_Kommunikation__PDF__430KB__25_sider_.pdf
[Tilgået juni 2022].

Det Uafhængige Panel for Pandemiberedskab og -respons, 2021. COVID-19: Gør det til den sidste pandemi, sl: theindependentpanel.org.

Det Hvide Hus, 2021. Amerikansk pandemiberedskab: Transformation af vores evner.
[Online]
Tilgængelig på: https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/09/American-Pandemic-Preparedness-Transforming-Our-Capabilities-Final-For-Web.pdf
[Tilgået juni 2022].

Verdensbanken, 2020. COVID-19 vil tilføje så mange som 150 millioner ekstremt fattige inden 2021. [Online]
Tilgængelig på: https://www.worldbank.org/en/news/pressemeddelelse/2020/10/07/covid-19-vil-tilføje-så- mange-som-150-millioner-ekstremt-fattige-inden-2021
[Tilgået juni 2022].

Tx, W. 2. s., 2020. Solidarity TX. [Online]
Tilgængelig på: https://www.who.int/director-general/taler/detaljer/hvem-generaldirektørens- åbningsbemærkninger-ved-mediebriefingen-om-covid-19---18-marts-2020
[Tilgået juli 2022].

UNESCO, 2021. UNESCO-tal viser, at to tredjedele af et akademisk år i gennemsnit går tabt på verdensplan på grund af skolelukninger som følge af Covid-19. [Online]
Tilgængelig på: https://en.unesco.org/news/unesco-figures-show-two-thirds-academic-year-lost-average-worldwide-due-covid-19-school
[Tilgået juni 2022].

UNICEFs forsyningsafdeling, 2022. COVID-19-vaccinemarkedsdashboard. [Online]
Tilgængelig på: https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard
[Tilgået juni 2022].

UNWOMEN, 2022. Fakta og tal: Stop vold mod kvinder. [Online]
Tilgængelig på: https://www.unwomen.org/en/what-we-do/ending-violence-against-women/facts-and-figures
[Tilgået juni 2022].

Amerikansk FDA, 2020. Godkendelse til nødbrug af Pfizer-BioNTechs COVID-19-vaccinegennemgangsnotat.
[Online]
Tilgængelig på: https://www.fda.gov/media/144416/downloade
[Tilgået september 2022].

Valneva, 2018. Valneva tildelt FDA Fast Track-betegnelse for Chikungunya-vaccinekandidat.
[Online]
Tilgængelig på: https://valneva.com/press-release/Valneva tildelt FDA's hurtigsporsbetegnelse for chikungunya-vaccinekandidat
[Tilgået september 2022].

Wellcome Trust, 2022. COVID-19-vacciner: Faktorerne, der muliggjorde hidtil usete tidslinjer for klinisk udvikling og lovgivningsmæssig godkendelse, London: Wellcome Trust.

WHO, 2020. WHO-ICMRA fælles erklæring om behovet for forbedret global regulatorisk tilpasning af COVID-19-medicin og -vacciner. [Online]
Tilgængelig på: https://www.who.int/news/item/06-11-2020-who-icmra-fælles-erklæring-om-behovet-for-forbedret-global-reguleringstilpasning-af- covid-19-mediciner-og-vacciner
[Tilgået juni 2022].

WHO, 2021. Verdenssundhedsforsamlingen er enig om at lancere en proces for at udvikle en historisk global aftale om forebyggelse, beredskab og indsats mod pandemier.
[Online]
Tilgængelig på: https://www.who.int/news/item/01-12-Verdenssundhedsforsamlingen i 2021 accepterer at lancere proces til udvikling af historisk global aftale om forebyggelse, beredskab og indsats mod pandemi
[Tilgået juni 2022].

Machine Translated by Google

WHO, 2022. Botswana og Sydafrika uddyber undersøgelsen af nye Omicron-subvarianter. [Online]
Tilgængelig på: https://www.afro.who.int/news/Botswana-Sydafrika-uddybning-undersøgelse-ny-omikron-subvarianter
[Tilgået april 2022].

WHO, 2022. COVID-19-vacciner med WHO's liste over nødanvendelser. [Online]
Tilgængelig på: https://extranet.who.int/pqweb/vacciner/vaccinercovid-19-vaccine-eu-udstedt
[Tilgået september 2022].

WHO, 2022. Internationale sundhedsregler. [Online]
Tilgængelig på: https://www.who.int/health-topics/internationale-sundhedsregler#tab=tab_1
[Tilgået juni 2022].

WHO, 2022. Styrkelse af den globale arkitektur for beredskab, indsats og modstandsdygtighed i sundhedskriser: Hvidbog til høring, Genève: WHO.

WHO, 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Online]
Tilgængelig på: https://covid19.who.int/
[Tilgået september 2022].

WHO, 2022. WHO's generaldirektørs panelbemærkninger ved Gruppen af Venner af Global Sundhed – 25. april 2022. [Online]
Tilgængelig på: https://www.who.int/director-general/taler/detaljer/hvem-generaldirektørens-panel-bemærkninger-ved-gruppen-af-venner-af-global-sundhed---25-april-2022
[Tilgået juni 2022].

Wolf, J. et al., 2020. Anvendelse af erfaringer med ebolavaccinen til SARS-CoV-2 og andre epidemiske patogener. npj Vaccines, 15. juni, nummer 5, s. 51.

Machine Translated by Google

CEPI